

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930. — N° 106

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
VACCIN B. C. G.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 mars 1930

PAR

Michel-Claude-Alexandre PRIQUET

EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à VINCENNES (Seine), le 7 juin 1899.

Examineurs de la Thèse	{	MM. LEURET, professeur	Président.
		VERGER, professeur	Juges.
		DAMADE, agrégé.....	
		PIÉCHAUD, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3 PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930. — N° 106

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
VACCIN B. C. G.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 mars 1930

PAR

Michel-Claude-Alexandre PRIQUET

EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à VINCENNES (Seine), le 7 juin 1899.

Examineurs de la Thèse	{	MM. LEURET, professeur	<i>Président.</i>
		VERGER, professeur	{ <i>Juges.</i>
		DAMADE, agrégé.....	
		PIÉCHAUD, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET
3 PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LAFONLONGUE, POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH,
RIVIÈRE, BARTHE, LE DANTEC.

PROFESSEURS :

MM.

Clinique médicale.....	VERGER.
id.....	CASSAET.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.
id.....	BÉGOUIN.
Pathologie et thérapeutiques générales.....	CARLES.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.
Anatomie.....	SABRAZÈS.
Anatomie générale et histologie.....	VILLEMEN.
Physiologie.....	G. DUBREUIL.
Hygiène.....	PACHON.
Médecine légale et déontologie.....	AUCHÉ.
Electroradiologie et clin. d'électricité médie.....	LANDE.
Chimie.....	RÉCHOU.
Botanique et matière médicale.....	CHELLE.
Pharmacie.....	BEILLE.
	DUPOUY.

MM.

Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
Médecine expérimentale.....	MAURIAC.
Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
Clinique chirurq. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique méd. des maladies des enfants.....	CRUCHET.
Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.....	BONNIN.
Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.....	PETGES.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY.
Clinique des malad. nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PÖRTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.

MM. DELAUNAY (Physiologie), MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.

Anatomie.....	DUBECQ.
Histologie.....	LACOSTE.
Anatomie pathologique.....	MURATET.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.
Médecine générale.....	CREYX.
id.....	N.
id.....	AUBERTIN.
id.....	DAMADE.
id.....	PIÉCHAUD.
Maladies mentales.....	PERIENS.

MM.

Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	JEANNENEY.
id.....	CHARRIER.
id.....	LOUBAT.
Obstétrique.....	PERY.
id.....	N.
Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
Pharmacie.....	GOLSE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.

Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.
Médecine opératoire.....	PAPIN.
Accouchements.....	PERY.
Ophtalmologie.....	CABANNES.

MM.

Puériculture.....	N.
Démonstrations et préparations pharmac.....	N.
Pharmacie chimique.....	GOLSE.
Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MON AMI M.-G. DOUMERC

En témoignage de ma profonde
sympathie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAUSSIMON

En témoignage de ma reconnaissance.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTMANN

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEURET

MONSIEUR LE DOCTEUR PARCELIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZÈS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEURET

*Médecin des Hôpitaux,
Médecin-chef du Sanatorium de Feuilas,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

Je suis heureux de pouvoir vous
remercier ici de votre bonté et de votre
sollicitude à mon égard.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

VACCIN B. C. G.

INTRODUCTION

Depuis les communications que Calmette et Guérin ont apportées à l'Académie de médecine le 24 juin 1924 sur les résultats de la protection des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin B. C. G., il semble bien qu'une arme nouvelle a été donnée au médecin dans la lutte contre la tuberculose.

Aussi cette question est-elle à l'ordre du jour.

Nous n'avons pas l'intention de donner dans ce travail des conclusions définitives; nous voudrions seulement essayer de montrer le point où en est arrivée la question et tirer, d'une centaine d'observations d'enfants vaccinés dans tous les milieux, des conclusions ayant une valeur pratique.

La question offre à la fois un intérêt scientifique et social.

Elle vise à nouveau le problème de l'immunité tuberculeuse.

Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point.

D'autre part, il n'est pas indifférent de savoir si nous sommes à la veille de prémunir contre la tuberculose le nombre

élevé des nouveau-nés exposés chaque jour à la contamination.

A chaque instant déjà, le médecin est appelé à donner sur cette question précise un conseil, et sa décision ne doit être prise qu'après une étude approfondie de la question.

Il semble que la vaccination par le B. C. G. réalise sur les tentatives antérieures un énorme progrès.

Ce problème de la vaccination antituberculeuse, si angoissant au point de vue social et si difficile au point de vue technique, est maintenant résolu, malgré les résultats négatifs des recherches antérieures des auteurs les mieux qualifiés.

Le nom et l'œuvre du Professeur Calmette en sont déjà une garantie de premier ordre et expliquent l'enthousiasme que cette découverte a soulevé dans tous les milieux.

Certains cependant sont restés dans une réserve prudente et, malgré leur admiration, ont désiré se faire une opinion personnelle avant de soumettre l'universalité des nouveau-nés à cette nouvelle vaccination.

Sans doute s'agit-il de bacilles atténués, introduits par voies intestinales.

Il n'en reste pas moins angoissant de faire pénétrer dans l'organisme l'agent pathogène, même atténué, de l'infection tuberculeuse et il est légitime de se demander si quelque incertitude ne subsiste pas sur son action immédiate et surtout sur son action tardive possible.

La question de l'immunité dans la tuberculose est des plus incertaines et l'on peut se demander quelle est la nature véritable de cette immunité par le B. C. G., qui semble différer si profondément des données classiques de la question.

Enfin nous ignorons les conditions et les circonstances qui pourraient redonner à ce bacille sa virulence perdue.

Aussi, avant qu'une assez longue observation des premiers sujets vaccinés nous fixe sur leur avenir éloigné, il semble prématuré de vouloir généraliser la méthode de vaccination en dehors même des cas probables de risques de contaminations familiales.

Le monde médical n'a d'ailleurs point été seul à se préoccuper de la question; la grande presse l'a vulgarisée, et nombre d'enfants nés de parents sains et vivant dans un milieu sain ont été vaccinés aujourd'hui.

Aussi, faut-il examiner avec soin tous les points de la question.

Quelle angoisse n'éprouverait-on pas, en effet, si l'on découvrait un jour que telle ou telle circonstance est capable de modifier la virulence du bacille bilié ?

Il nous est impossible de reprendre ici la considérable bibliographie de la question.

Nous utiliserons simplement les travaux principaux qui guideront notre étude.

Nous examinerons la nature du B. C. G., son application à la vaccination et nous donnerons quelques statistiques.

Nous résumerons les critiques qui ont été faites.

Nous rapporterons les observations d'une centaine d'enfants vaccinés en Gironde par le vaccin B. C. G. et nous verrons ensuite ce qu'on peut penser de la stabilité de ce bacille, les lésions expérimentales qu'il est capable de déterminer.

Nous terminerons en essayant de définir l'immunité tuberculeuse et la valeur immunisante du vaccin en dégageant les conclusions des observations que nous avons pu réunir.

CHAPITRE PREMIER

LE B. C. G.

Si Villemin a démontré l'inoculabilité de la tuberculose, si Koch en a découvert l'agent pathogène, notre époque a réalisé de l'étude biologique du bacille de Koch des progrès considérables.

Calmette et ses élèves ont tenu à cet égard une place de premier plan.

Aussi est-ce à l'ouvrage du Professeur Calmette, paru en 1927, résumant le résultat de ses recherches biologiques et cliniques, que nous emprunterons les matériaux nécessaires pour définir et préciser la nature du B. C. G. [1].

La découverte du vaccin bilié n'est point un fait de hasard, un fait isolé.

Elle est la conclusion et la suite merveilleusement logique des remarquables travaux du Professeur Calmette sur l'infection tuberculeuse.

C'est lui, en effet, qui a été l'un des premiers à considérer la tuberculose comme une infection générale et surtout comme une infection du système lymphatique.

C'est lui qui insista sur la fréquence, l'intérêt biologique et pratique de la pénétration du B. K. par la voie digestive.

Les résultats des expériences de son école en 1905-1906 montrèrent que, chez l'adulte, les bacilles traversaient aisément avec le chyle les ganglions mésentériques.

Chez l'animal jeune, au contraire, la structure un peu différente des ganglions déterminait l'arrêt de la pénétration bacillaire.

Enfin que le développement de la tuberculose expérimentale et humaine n'était que le résultat de l'action alternante ou simultanée de l'intestin, du système lymphatique, du sang.

De plus, ils démontrèrent que, si la voie afférente était souvent l'intestin, la voie d'élimination était le système biliaire.

Par conséquent, par l'intestin et le système lymphatique, pénétraient les doses virulentes ou vaccinales; par la bile et l'intestin, s'éliminaient les bacilles virulents dont l'organisme vacciné se débarrasse.

Infectés par des bacilles virulents pénétrant par la voie intestinale, certains cobayes peuvent guérir après une tuberculose active.

Réchappés de cette première infection, ils restent en quelque sorte vaccinés.

De même, dans les agglomérations urbaines, la plupart des êtres humains se vaccinent dès leur jeune âge.

Ils absorbent, soit avec leurs aliments, soit avec leurs différentes surfaces muqueuses, quelques unités des bacilles tuberculeux.

Tous ces faits montrent tout le bénéfice d'une première infection dont l'organisme a pu triompher.

La vaccination par le B. C. G. n'est point autre chose que l'utilisation de ces faits.

Il était alors indiqué, en effet, de faire ingérer les bacilles à un âge où la muqueuse intestinale, se laissant aisément traverser par les bacilles, ceux-ci seraient le plus sûrement arrêtés au niveau des ganglions mésentériques.

La vaccination devenait le résultat d'une infection de l'organisme par des bacilles virulents, mais cette virulence devait être atténuée et surtout demeurer inéluctablement fixe.

Si nous résumons un rapide historique des recherches antérieures à la découverte de Calmette et Guérin, nous verrons que l'échec des tentatives précédentes est fonction même de l'impossibilité où se sont trouvés les auteurs de garantir à leur bacille une virulence atténuée qui demeurerait fixe.

Parmi ces travaux, nous ne retiendrons que ceux qui ont paru donner quelques résultats et nous essaierons de montrer de quelle manière ils diffèrent ou semblent se rapprocher du procédé de Calmette et Guérin.

En 1907, on proposa tout d'abord la vaccination à l'aide des bacilles tués par un chauffage à 100 degrés. Les injections déterminaient la formation d'abcès caséeux, mais l'immunité était peu durable (Calmette et Breton).

Calmette et Guérin transformèrent cependant, en 1914, à l'aide de bacilles chauffés, une tuberculose-granulique en tuberculose torpide.

Malgré cela, il n'a pas semblé avantageux de poursuivre ces recherches et d'utiliser des bacilles morts.

C'est à Cavagnis (1886) que revient le mérite d'avoir songé à utiliser des bacilles vivants. Ils étaient atténués par vieillissement.

Cependant, le manque de fixité dans la virulence de ces bacilles atténués amena l'abandon de la méthode.

C'est ici que se placent les importants travaux de Behring, en 1902, avec Romer et Ruppel, sur la bovo-vaccination avec des bacilles humains de virulence extrêmement réduite.

Dans de nombreux pays, il en fut fait une large application au cheptel en 1910.

Rappelons pour mémoire l'expérience de vérification de Melun (13 juillet 1904).

Ce procédé de vaccination a paru donner quelques résultats. Il se montrait inoffensif sur les bovidés qui présentaient encore après trois mois une résistance assez nette à l'infection.

Mais bientôt cette résistance allait en diminuant et, au bout de quelque temps, les animaux ne résistaient plus à des doses purement virulentes.

Là encore, la virulence des bacilles utilisés n'était point fixe.

Les recherches furent abandonnées, car les animaux en expérience éliminaient par intermittence, et souvent pendant

longtemps, avec leurs déjections ou leur lait, des bacilles qui se montraient virulents sur les cobayes et pouvaient, par conséquent, être dangereux pour l'homme et les animaux sensibles.

Koch, Schutz, Neufelds et Miessner ont fait des essais de vaccination avec des bacilles humains et bovins dont la virulence était affaiblie par des cultures successives sur bouillon glycérimé, le Tauruman.

Là encore, il n'y avait point de virulence atténuée et fixe.

De plus, les doses vaccinantes persistent longtemps dans les ganglions lymphatiques.

Enfin, critique grave, ces bacilles ainsi hébergés demeurent virulents sur les cobayes et la résistance des bovidés disparaît au bout de neuf mois.

Simplement pour mémoire, nous citerons les expériences de S. Arloing (1906-1909) avec des bacilles humains en cultures homogènes.

Ce procédé de vaccination a été insuffisamment étudié.

Parallèlement à Calmette, H. Vallée (1906) concevait l'immunité tuberculeuse comme le résultat possible d'une infection tuberculeuse préexistante et, comme lui, cherchait un subterfuge permettant de préserver les bacilles injectés de l'atteinte des leucocytes et d'assurer ainsi leur longue persistance dans l'organisme.

L'immunité ne se manifestait en effet qu'autant que l'organisme hébergeait quelques éléments du parasite spécifique, à la condition expresse que ces éléments soient vivants.

Ils devaient être en assez petit nombre et assez peu virulents pour ne pas déterminer de lésions graves et des troubles incompatibles avec la vie.

Il fallait donc trouver un virus atténué et fixe, l'emploi de bacilles virulents donnant des sujets infectés, mais non vaccinés, et qui demeuraient fatalement sous la menace constante d'une généralisation tuberculeuse pouvant survenir à la suite de la caséification lente d'un tubercule.

C'est vers ce but que tendaient toutes les recherches de Calmette et Guérin depuis 1908.

En un mot il s'agissait d'obtenir une race de bacilles tuberculeux qui fussent réellement et définitivement atténués au sens de Pasteur, c'est-à-dire incapables de produire dans l'organisme des animaux les plus sensibles des lésions tuberculeuse évolutives et réinoculables.

Ces auteurs remarquèrent bientôt que, sous l'influence de cultures successives sur pomme de terre biliée glycinée à 5 p. 100 la bile de bœuf modifiait profondément la constitution physique et le pouvoir pathogène du bacille tuberculeux humain virulent.

Au bout de quatre années de cultures réensemencées tous les vingt à vingt-cinq jours sur pomme de terre biliée et bouillon glyciné, elles devenaient avirulentes, et pour le bœuf et pour le cobaye.

Enfin, à la 230^e culture, notre bacille, dit Calmette, avait perdu toute aptitude à provoquer la formation de tubercules réinoculables, même aux doses fortes de 1 à 2 centigrammes, chez le cobaye, et les altérations pathologiques qui en résultaient, disparaissaient spontanément en quelques semaines sans laisser de traces, même de sclérose.

De plus, toutes les expériences tentées pour redonner à ce bacille atténué sa virulence passée par passages successifs sur animaux sensibles ayant échoué, cette souche de bacilles biliés et atténués devient l'origine du vaccin B. C. G.

Restait à montrer l'innocuité du vaccin; Calmette et Guérin, dans une série d'expériences, vérifiées et confirmées par R. Grauss, Gerlach, H. Schrotter, Pransmith, Kolle, Kuchner, Lud, Lange, Alderskoff, Stanley, Griffisth, Lyle, Cummins, etc., apportèrent à la Conférence internationale du B. C. G. réunie à l'Institut Pasteur de Paris le 18 octobre 1928 les preuves expérimentales.

Des injections sous-cutanées, intrapéritonéales, intraveineuses, intra-oculaires ou intrarachidiennes de 1 milligramme de B. C. G. au lapin ou au cobaye ne déterminent aucune lésion rappelant par ses caractères la lésion tuberculeuse.

Des injections plus fortes, jusqu'à 20 milligrammes, occa-

sionnent la formation d'abcès froids, mais sans adénopathie concomitante, et qui guérissent spontanément après l'évacuation de leur contenu.

D'autre part, des injections intraveineuses ou intrapéritonéales font apparaître sur le péritoine ou dans les viscères de petits nodules disparaissant plus ou moins rapidement, suivant la dose inoculée.

Les animaux en expérience ne s'en trouvent pas incommodés.

De plus, si l'on prélève ces petits tubercules et qu'après les avoir broyés et émulsionnés on les injecte aseptiquement à de nouveaux témoins, ils demeurent dans une santé parfaite et ne contractent pas la tuberculose.

Enfin des doses plus fortes, jusqu'à 100 milligrammes, restent inoffensives pour les bovidés; le B. C. G. ne provoque également pas de réaction sur les singes, les chevaux et les animaux de basse-cour.

Appliquées à l'homme sain, des doses de 1 milligramme sont parfaitement supportées et des sujets tuberculeux supportent facilement des doses de 1 centigramme en injections sous-cutanées, qui provoquent seulement la formation d'abcès froids qui guérissent rapidement et ne provoquent aucune tuméfaction des ganglions voisins.

Administrées à de très jeunes enfants, des doses de 1 centigramme par jour ne déterminent aucune réaction pathologique.

L'innocuité du B. C. G. ainsi démontrée, quelle était la valeur préventive du vaccin à l'égard d'une tuberculose virulente ?

C'est ce point que les auteurs ont cherché à mettre en évidence dans une série d'expériences.

Il en résultait qu'après inoculation d'une dose de 50 mme. du vaccin sous la peau du fanon, de jeunes bovidés pouvaient supporter sans danger une inoculation de bacilles virulents faite un mois après la vaccination alors que les animaux témoins succombaient rapidement de granulie.

De plus, dix-huit mois après l'épreuve, les bacilles étaient retrouvés vivants et virulents dans les ganglions de l'animal vacciné, sans que celui-ci paraisse subir aucune gêne de leur présence dans son organisme.

Enfin Guérin en France, Ascoli en Italie, de Assis et Dupont au Brésil, rapportèrent que le cheptel vacciné résistait parfaitement à une cohabitation certainement infectante.

Les animaux de laboratoire, par contre, n'en tiraient qu'une prémunition très fugace.

Des expériences très probantes sur les chimpanzés faites en Guinée par Wilbert permirent de conclure que la vaccination paraît être d'un effet d'autant plus durable que les animaux en expérience avaient une vie plus longue.

Aussi semblait-il indiqué d'essayer l'utilisation du B. C. G. à la protection de l'espèce humaine.

En admettant avec tous les phtisiologues que la mortalité des nouveau-nés par l'infection bacillaire est énorme, vu la gravité de la maladie dans les premières années de la vie et en considérant que bien des tuberculoses de l'adolescence ne sont que l'évolution tardive d'une infection de la première enfance, il semblait que la prémunition dût être faite dans les premiers jours de la vie, avant que l'enfant eût pu être soumis à un contagement probable.

D'ailleurs, pratiquée à ce moment, elle a d'autant plus de chances de réussir, l'intestin du nouveau-né étant en effet doué, pendant les premières années, d'un pouvoir phagocytaire intense de sa muqueuse intestinale qui garantit une absorption active des bacilles et leur transport certain dans le système lymphatique et sanguin.

La voie de choix étant en effet la voie intestinale, les injections sous-cutanées devaient être réservées à l'enfant âgé de deux semaines; chez lui, il faut aller d'autant plus vite que l'on a à craindre un contagement suspect.

L'ensemble de ces considérations fut rapporté par le Professeur Calmette, le 18 octobre 1928, à la Conférence internationale de B. C. G. organisée par la section d'hygiène de la So-

ciété des Nations et réunie à l'Institut Pasteur de Paris [2].

Cette assemblée était composée de 18 experts désignés par la section d'hygiène de la Société des Nations : six cliniciens, six bactériologistes et six vétérinaires.

Elle se divisa en trois commissions, qui apportèrent à la séance plénière de clôture, le 19 octobre 1928, les résolutions ci-après, qui furent adoptées.

I. — COMMISSION DES BACTÉRIOLOGISTES.

(*Médecins et vétérinaires réunis.*)

1° L'unanimité des bactériologistes présents à la commission estime que les résultats expérimentaux autorisent à conclure que le B. C. G. constitue un vaccin inoffensif (Gascoli, Berger, Bordet, Cantacuzène, Frenckel, Gulach, Krauss, Neufeld, Nowack, Remlinger, Tzeknowitzer, Vallée, Zeller).

Toutefois, Nobel (de Vienne, clinicien, entendu sur sa demande) soutient que « dans des conditions exceptionnelles, le B. C. G. est susceptible de développer chez les animaux des laboratoires une tuberculose mortelle ».

2° La commission estime que, de l'ensemble des faits expérimentaux publiés, relatifs aux animaux de laboratoire, il résulte de la façon la plus nette que le B. C. G. ne produit pas de tuberculose évolutive (progreddiente tuberculose, progressive tuberculose).

II. — COMMISSION DES CLINIENS.

Il ressort des documents dont la commission a pris connaissance :

1° Que le B. C. G. administré *per os* aux nouveau-nés dans les 10 premiers jours de la vie, et par voie sous-cutanée aux enfants plus âgés et aux adultes, se montre inapte à provoquer des lésions tuberculeuses virulentes;

2° Que, en ce qui concerne les propriétés prémunisantes du B. C. G. vis-à-vis de la tuberculose, la vaccination par le B. C. G. provoque un certain degré d'immunité.

Mais de nouvelles recherches, portant sur les vaccinés, s'étendant sur une plus longue période et effectuées d'une manière uniforme et, particulièrement, une connaissance plus approfondie de la morbidité et de la mortalité tuberculeuses parmi les sujets de différents âges et de différents milieux, non vaccinés et vaccinés, sont nécessaires avant que la commission puisse juger définitivement de la valeur de la vaccination antituberculeuse par le B. C. G. (Léon Bernard, Heinsbeck, Nobel, Ronzoin, Saye, Schlossman).

III. — PROPHYLAXIE DE LA TUBERCULOSE BOVINE.

(Commission des vétérinaires.)

Première résolution. — Il résulte de l'ensemble des faits expérimentaux recueillis, et de l'avis unanime des praticiens qui ont utilisé le B. C. G. chez les bovidés, que la vaccination selon la technique de Calmette et Guérin chez les animaux de l'espèce bovine se montre d'une parfaite innocuité.

Deuxième résolution. — Ces mêmes faits expérimentaux et les observations recueillies dans la pratique du B. C. G. chez les bovidés témoignent d'une façon certaine que cette souche de bacilles possède des qualités prémunisantes vis-à-vis de l'infection tuberculeuse expérimentale et naturelle.

Ces qualités prémunisantes reconnues autorisent et encouragent l'extension de l'expérimentation par le B. C. G. dans la prophylaxie de la tuberculose bovine (Ascoli, Berger, Frencel, Gerlach, Krauss, Vallée, Zelber).

De tous ces travaux, se dégagent les conclusions suivantes :

Le B. C. G. est le virus tuberculeux le plus atténué que nous possédions actuellement.

Il paraît doué de qualités antigènes évidentes.

La vaccination doit être faite dans les premiers jours de la naissance, avant le dixième jour; à l'aide d'une émulsion vaccinante, au titre de 2 cc. par centigramme de bacilles, dans une solution de glycérine, d'eau distillée, de glucose, préparée depuis moins de dix jours.

— La voie d'élection est la voie intestinale; avant la deuxième semaine, les trois doses seront donc prises.

Plus tard une injection sous-cutanée apparaît préférable, bien qu'elle soit difficilement acceptée par la famille et qu'elle puisse provoquer la formation d'un petit abcès, guérissant cependant spontanément.

Telles sont les conclusions pratiques retenues à l'heure actuelle et telles que les rapportent le Professeur Calmette et ses collaborateurs.

CHAPITRE II

APPLICATIONS PRATIQUES DU B. C. G.

L'innocuité du B. C. G. paraissait ainsi démontrée, et son efficacité expérimentale probante; on comprend l'enthousiasme que suscita cette découverte et la hâte avec laquelle les applications pratiques en furent tentées.

Nous voudrions essayer de montrer à l'aide de quelques statistiques quelle opinion on peut se faire sur la valeur pré-munisante du vaccin du Professeur Calmette.

Tout d'abord, il est à regretter que l'on n'ait point entrepris la vaccination de tout le cheptel bovin avant de l'entreprendre chez les enfants [3].

On est frappé en effet du nombre relativement peu élevé de bovidés vaccinés, par rapport à la quantité énorme d'enfants vaccinés et chaque jour soumis à la vaccination.

Et pourtant les animaux pouvaient être suivis et le contrôle biologique du vaccin restait possible.

Sans doute les entreprises tentées sur une vaste échelle par Calmette et Guérin, de 1919 à 1924, par inoculation sous-cutanée de doses massives chez les bovidés, montrent que ceux-ci acquièrent une plus grande aptitude à éliminer les bacilles virulents.

Sans doute Guérin, Richart et Boisnières ont vacciné, de 1921 à 1923, 110 veaux; un certain nombre de ces animaux destinés à la reconstitution du cheptel ont été revaccinés chaque année — 30 de ces bovidés ont été élevés dans une exploitation infectée, vaccinés et revaccinés chaque année; ils sont enfin arrivés à l'abattoir sans avoir contracté de tuberculose.

Parmi ceux-ci même, 16 étaient nés de mères tuberculeuses, et avaient été nourris dans les premiers mois avec le lait de la mère non bouilli et l'on n'avait pris pour eux aucune mesure d'isolement ou de désinfection.

Cependant, si les effets favorables de la vaccination étaient nettement établis, il n'y avait rien à perdre et il y avait tout à gagner en réalisant la prémunisation générale de tout le cheptel. L'on aurait pu voir ensuite avec l'épreuve du temps s'il était possible d'appliquer ce procédé à l'homme en toute sécurité.

Enfin si les effets de vaccination étaient incertains, à plus forte raison aurait-on eu avantage à poursuivre les expériences sur les bovidés avant de généraliser l'application de la méthode sur des milliers d'enfants.

De plus, Cordey rapporte que Mousse, de l'école vétérinaire d'Alfort, a signalé une vache vaccinée par le B. C. G. qui succomba plus tard à l'affection tuberculeuse.

C'est là un cas unique sans doute, mais le nombre importe peu, ce qui compte c'est l'étude biologique de ces cas isolés et leur interprétation.

Chez l'homme, le premier essai de prémunisation fut réalisé en 1921 par le Docteur Weill-Halle sur un nourrisson fatalement voué à la contagion par sa cohabitation inévitable avec sa grand'mère phthisique, sa mère étant morte aussitôt après sa naissance.

Les troisième, cinquième, septième jours, on lui fit ingérer 3 doses de 10 milligrammes de cultures fraîches de B. C. G. L'enfant supporta parfaitement et sans incident la vaccination. Depuis il se développe normalement et jouit d'une santé parfaite [4].

Les Docteurs Weill-Halle, Turpin et Mlle Coloni vaccinèrent et suivirent par la suite, de juillet 1921 à juillet 1924, 317 enfants. 67 étaient nés et étaient élevés dans un milieu bacillifère. Ils reçurent au total 3 milligrammes de vaccin.

Seul, un enfant de quatre mois qui avait été allaité dès sa naissance et pendant une durée de trois mois par sa mère ba-

cillaire, morte à l'Hôpital peu de temps après, succomba avant janvier 1927 de maladie tuberculeuse.

Enfin 14 d'entre eux moururent de maladie non tuberculeuse, mais ils n'avaient subi aucuns troubles fonctionnels ni aucun arrêt de leur développement et de leur poids.

Encouragé par ces résultats, l'Institut Pasteur de Paris se mit en mesure de répondre gratuitement aux demandes qui lui étaient adressées.

De plus, des cultures, souches de B. C. G., étaient mises à la disposition des laboratoires étrangers.

Aussi, bien que le temps pendant lequel les enfants ont pu être observés soit encore très court, nous pouvons d'ores et déjà donner les statistiques rapportées par le Professeur Calmette dans le n° 12 bis des *Annales de l'Institut Pasteur*, portant sur les années de 1924-1928 et dressées grâce aux renseignements fournis à la fois par les fichiers des dispensaires antituberculeux et par les communications de 922 médecins qui ont employé le B. C. G. en France chez les enfants nés de mères tuberculeuses et soumis à un contact certain [2].

Les fichiers des 204 dispensaires ou offices d'hygiène sociale, contrôlés en France par le ministère de l'Hygiène, rapportent qu'au cours des quatre années 1924-1928 :

La mortalité générale des enfants en contact tuberculeux, nés de mères tuberculeuses, non séparés et non soumis au B. C. G., est de 24,3 p. 100; la mortalité nettement tuberculeuse était de 18 p. 100.

Chez les enfants non vaccinés nés et élevés en terrain contagieux, mais non issus de mères tuberculeuses, la mortalité générale était de 18,50 p. 100 et la mortalité tuberculeuse de 13,80 p. 100.

Remarquons entre parenthèses que la mortalité tuberculeuse totale de ces groupes était de 15,9 p. 100, c'est-à-dire notablement inférieure au chiffre rapporté par Calmette en 1925, montrant ainsi le progrès réalisé par l'action prophylactique des dispensaires.

Au contraire, parmi les enfants chez qui le B. C. G. fut appli-

qué, la mortalité générale tombait à 14,8 p. 100 et la mortalité tuberculeuse à 4,3 p. 100, pour ceux au nombre de 879 issus de mères tuberculeuses et élevés au contact bacillifère. La mortalité générale devenait de 8,9 p. 100 et la mortalité tuberculeuse de 2,6 p. 100 pour les enfants vaccinés, non nés de mères tuberculeuses, mais soumis à un contact certain — le nombre des observations recueillies pour cette dernière catégorie étant de 1489.

De plus les observations des 972 médecins qui tentèrent la vaccination préventive fournirent les résultats suivants.

La mortalité générale des enfants soumis au B. C. G. et en contact tuberculeux est de 10,9 p. 100 et la mortalité tuberculeuse proprement dite de 1,8 p. 100.

La vaccination par le B. C. G. semble donc avoir eu un résultat probant si l'on compare ces chiffres à celui de 8,3 p. 100 qui représente, en 1927, la mortalité générale infantile portant sur tous les enfants.

Enfin la Compagnie des mines de Béthune a, sous la direction du docteur Bréhan, médecin chef, institué la vaccination obligatoire chez tous les enfants nés sur le territoire de la concession depuis le 1^{er} décembre 1926; deux années plus tard, il apporta les résultats suivants :

845 enfants vaccinés;

30 morts avant la première année ;

2 méningites aiguës avant le 6^e mois : 2 mois et 24 jours; 5 mois et 5 jours ;

28 décès de maladies non tuberculeuses.

Dans le courant de la deuxième année 4 décès de maladies non tuberculeuses, 51 enfants vivaient au contact de leur mère tuberculeuse (33) ou suspecte (18); 39 au contact de leur père tuberculeux (25) ou suspect (14).

La mortalité générale fut, pour ces enfants élevés dans les meilleures conditions d'hygiène et de salubrité, de 3,5 p. 100 de 1 mois à 1 an et de 0,4 p. 100 de 1 à 2 ans.

Si l'on admet cependant que les deux cas de méningite aiguë étaient des bacillaires, la mortalité par tuberculose de 1 mois à 2 ans est de 0,2 p. 100.

Pour terminer les statistiques françaises, citons celle de la petite ville de Ligny-en-Barrois :

237 naissances du 9 juillet 1926 au 24 septembre 1928.

210 vaccinés au B. C. G.; la mortalité générale fut parmi eux de 2,3 p. 100;

27 non-vaccinés; la mortalité générale fut de 18,5 p. 100.

Cependant à l'encontre de cette dernière statistique, nous dirons que les 5 décès des 27 enfants non vaccinés furent éti-
quetés maladies non tuberculeuses; et que l'on est en droit de
se demander quelle aurait pu être pour eux l'action prému-
nisante du B. C. G.

Parmi les statistiques des pays étrangers, retenons seule-
ment le rapport du professeur Saye de Barcelone qui, sur
258 enfants élevés au contact tuberculeux et vaccinés au
B. C. G., ne note qu'une mortalité générale de 18 p. 100 et une
mortalité tuberculeuse de 1,80 p. 100; alors que dans un
groupe de 100 témoins élevés dans les mêmes conditions la
mortalité générale est de 48,5 p. 100 et la mortalité tubercu-
leuse de 28,5 p. 100 pendant une durée de quatre années.

A première vue, les chiffres fournis par toutes ces statis-
tiques semblent démontrer et l'innocuité et l'efficacité de la
méthode, cependant elles sont soumises à de nombreuses
causes d'erreurs.

Le fait même que les enfants cités sont en général parti-
culièrement surveillés ne risque-t-il pas de les fausser malgré
la parfaite bonne foi des auteurs ?

De plus, la durée de l'observation clinique en est plus
courte.

Enfin leur méthode commune consiste à comparer le taux
de la mortalité par tuberculose chez les enfants vaccinés et
chez ceux qui ne l'ont point été; toutes choses égales d'ail-
leurs quant aux risques de contamination.

Il y manque cependant l'étude systématique et scientifique des décès. Sans doute se heurte-t-elle à de très nombreuses difficultés, mais il n'en reste pas moins vrai qu'elle est nécessaire, et que chaque fois qu'on pourra la pratiquer, elle ne manquera pas d'apporter des renseignements importants, ainsi que le font remarquer le professeur Leuret et le docteur Caussimon dans le *Journal de médecine* de Bordeaux (25 juillet 1928).

Pour terminer cette étude rapide des applications du B. C. G., signalons les essais de vaccination préventive par inoculation sous-cutanée du vaccin, chez les enfants non prémunis et chez les adultes.

En particulier, la prémunisation des noirs africains, originaires des points éloignés de la côte, et n'ayant eu que peu de contact avec les Européens.

Très sensibles à la tuberculose, ils contractent, à leur transport sur le continent européen, une tuberculose grave, à évolution rapide et le plus souvent fatale.

Ils ne réagissent pas à la tuberculine et semblent vierges de toutes infections vaccinales.

Aussi depuis 1923 des essais furent faits sur quelques centaines de jeunes soldats, en Afrique Occidentale Française (Sénégal) et à Madagascar.

La voie choisie fut la voie sous-cutanée, l'intestin de l'adulte n'ayant qu'un pouvoir d'absorption très aléatoire et très incertain vis-à-vis des microbes, enfin la dose préconisée fut aussi voisine de celle qui détermine la production d'un abcès froid au point inoculé, c'est-à-dire variant de un dixième à un vingtième de milligramme.

Les injections furent parfaitement supportées et d'ores et déjà le Professeur Calmette affirme, sans pouvoir apporter encore de résultats plus précis, qu'aucun des Malgaches et des Sénégalais vaccinés n'a contracté la tuberculose et malgré qu'ils fussent répartis dans les garnisons métropolitaines.

Enfin Weill-Halle à Paris, de Paris à Nancy, Wallgreen en

Suède, pratiquèrent une vaccination identique sur des enfants et des adolescents de divers âges non prémunis et leurs résultats semblent encourageants.

La dose à utiliser est cependant encore indéterminée; il reste seulement à éviter la formation d'un abcès froid au point d'inoculation par des doses trop fortes et de pratiquer la vaccination chez des individus à la réaction à la tuberculine positive; elle devient en effet de ce fait même inefficace et inutile.

Il se dégage en résumé de l'ensemble des faits analysés dans ce chapitre, des statistiques proposées et de l'action immunisante invoquée, que l'on comprend toute la réserve de bien des esprits, avant de croire à la fausse joie d'une prémunition vraiment efficace.

Aussi, si la découverte du B. C. G. a apporté au Professeur Calmette des partisans enthousiastes, certains esprits demeurent sceptiques et nous étudierons ultérieurement quelles sont les principales objections qui sont opposées au B. C. G.

CHAPITRE III

LES CONTROVERSES AUTOUR DU B. C. G.

Tous les travaux expérimentaux qui viennent d'être exposés ont incité le Professeur Calmette à généraliser sa méthode. Cependant, à mesure que la vulgarisation du B. C. G. se poursuivait, elle ne laissait pas d'être en butte à de nombreuses critiques.

Nous nous bornerons, dans ce chapitre, à réunir les objections qui lui furent faites et à opposer les réponses du Professeur Calmette, sans tirer de conclusions immédiates.

Si nous suivons l'ordre chronologique des faits, nous voyons que, dès 1927, les opinions se heurtent.

Le Professeur Leuret, dans une lettre au Professeur Arnozan, que notre regretté maître communique au Professeur Calmette, exposait, le 10 juin 1927, les angoisses que lui causait la généralisation de la vaccination antituberculeuse.

Sans doute, estimait-il assez solides les bases du problème pour conseiller de vacciner les enfants, en face d'un risque certain de contamination, mais insuffisantes néanmoins pour imposer la vaccination générale.

« Des doutes subsistent, dit-il, sur l'immunité ou tout au moins sur ses variétés dans la tuberculose.

Nous voyons, en effet, tous les jours des tuberculeux guérir d'une lésion (donc théoriquement immunisés) et faire par ailleurs une lésion tuberculeuse maligne. Il ne peut donc être question d'immunité humorale, peut-être d'immunité tissulaire, c'est-à-dire d'un pouvoir d'élimination et d'enkystement.

Les statistiques du Professeur Calmette, ajoute-t-il, portent sur un trop grand nombre de cas, 31.000 — pour que ceux-ci aient pu être utilement suivis.

Ces considérations d'ordre général posées, c'est des travaux même du Professeur Calmette que le Professeur Leuret tire les raisons de son expectative.

« L'augmentation artificielle de résistance n'est pas de longue durée. » (I., p. 32.) La Commission de Massachusetts a signalé que des veaux, à la suite d'inoculation de bacilles tuberculeux humains, succombent à un type spécial de pneumonie tuberculeuse que l'on n'observe jamais comme maladie spontanée (I., p. 33).

Le B. C. G. ne pourrait-il pas lui aussi, si l'inverse se réalisait, engendrer des tableaux cliniques nouveaux et inconnus encore ?

L'injection sous-cutanée de B. C. G. crée des lésions tuberculeuses (abcès froid au point d'inoculation); l'injection intra-veineuse dans certains cas des abcès à type caséux.

Or, Calmette rapporte: « Il n'est point du tout désirable..., il est d'intérêt capital à ce que les B. C. G. ne créent pas des lésions tuberculeuses. »

Les essais de L. Bocq et de A. de Coulon sur le cobaye, avec une souche des B. C. G. injectées à deux milligrammes, sont bien tolérés, on ne remarque que des lésions discrètes, et la vaccination confère aux animaux une résistance appréciable aux inoculations virulentes d'épreuve. Cependant, tous les cobayes préparés finissent par succomber plus ou moins tard à l'infection tuberculeuse, reconnaît Calmette (I., page 38). Et si avec le B. C. G. pareille chose se produit plus tardivement ?

« Il est, en effet, impossible actuellement d'affirmer que le B. C. G. est apathogène; il est atténué, OUI; apathogène, NON. »

N'est-il pas à craindre que le B. C. G. ne donne, après une période de latence non démontrée jusqu'à l'heure actuelle par des statistiques, de tragiques réveils ?

On ne peut douter actuellement, en effet, que la tuberculose de l'adolescence et celle de l'âge adulte ne soient le plus souvent que la manifestation plus ou moins tardive d'une affection préexistante contractée dans le jeune âge (Calmette, p. 124, I).

A propos du virus filtrant, « la proportion des morts inexplicables oscille entre 12 et 38 p. 100 » (I, p. 183).

Et si le virus filtrant peut faire cela, si cette infection transplacentaire se heurte à la vaccination par le B. C. G., quelle conséquence en résultera-t-il ?

Rend-elle inutile ou non la vaccination préventive après la naissance ? Les statistiques disent oui, mais n'expliquent pas pourquoi.

Le Professeur Leuret conclut :

« J'aurais compris l'extension de la méthode si la prémunition du cheptel bovin avait été entreprise de façon générale et si elle avait atteint plusieurs années la tuberculose bovine, ce qui n'est pas, si des statistiques localisées et bien constatées avaient montré la diminution, puis l'extinction progressive de la tuberculose infantile. Aussi, il me paraît sage de suivre la ligne de conduite fixée par Calmette lui-même. »

Mettre le nouveau vaccin à la disposition de tous les médecins qui s'offrent à l'employer principalement pour les enfants nés de mères tuberculeuses ou exposés à la contamination familiale.

Le Professeur Calmette réfutait aussitôt ses objections du 16 juin 1927 dans une lettre au Professeur Leuret, où il disait en substance :

« Vous aviez raison de dire que le nombre des enfants vaccinés, 34.000, est trop considérable pour que ces enfants puissent être suivis par nous-mêmes, mais ils le sont par les médecins qui nous ont demandé le vaccin.

» Ces médecins ont tous été sollicités de nous informer des incidents qu'ils auraient observés. Seuls, les enfants nés de mères tuberculeuses ou vivant en contact avec des parents tuberculeux sont régulièrement suivis par nous-mêmes. Ceux-là sont maintenant plus de deux mille, âgés de 1 à 5 ans et

deuxièmes, c'est d'eux seulement que nous tenons compte pour l'établissement de nos statistiques. »

Le fait qu'aucun des enfants de cette catégorie, vaccinés depuis plus de deux ans, n'a encore contracté la tuberculose peut contribuer à nous rassurer.

De plus, malgré l'origine des B. C. G. et un an de séjour au voisinage du point d'inoculation, il n'a point repris assez de virulence pour tuberculiser le cobaye ou le singe.

Aucun fait expérimental ou observé ne permet de conclure à la reprise possible de la virulence perdue ou du pouvoir tuberculeux transmissible en série.

Le B. C. G. est donc un bacille atténué, à virulence héréditairement fixée.

Quant aux rapports avec l'ultra-virus, tout ce que l'on peut affirmer c'est que le B. C. G. n'aggrave pas l'infection que celui-ci détermine sur les enfants et chez les jeunes enfants.

Et le Professeur Calmette concluait :

« Avons-nous le droit d'empêcher ceux qui le désirent d'essayer de mettre leurs enfants à l'abri de l'infection tuberculeuse si la méthode a quelques chances de les préserver et si elle est aussi inoffensive que l'est, pour le bœuf et le mouton, la vaccination anticharbonneuse. ? »

Bientôt, en décembre 1927, dans la *Revue de la Suisse romande*, venait s'ajouter aux objections que dictait au Professeur Leuret sa grande connaissance et sa grande pratique de la tuberculose une observation qui souleva bien des polémiques.

Le Professeur Taillens, professeur de clinique infantile à l'Université de Lausanne, citait le cas d'un enfant vacciné décédé, à l'âge de six mois, de manifestations tuberculeuses. Né d'un père tuberculeux, peu en contact avec lui, il reçoit le neuvième jour de sa naissance la première dose de vaccin et, à deux jours d'intervalle, quatre doses consécutives.

A l'âge de six mois, il meurt de tuberculose méningée et pulmonaire.

De deux choses l'une, conclut le Docteur Taillens :

Ou bien la vaccination au B. C. G. ne l'a point protégé contre la tuberculose, ou bien elle la lui a donnée.

Et, d'abord, l'innocuité du B. C. G. n'est point encore une notion aussi nettement établie que l'affirme le Professeur Calmette.

Kraus et Gerlach constatent sans doute que sa virulence est nettement atténuée, mais que, cependant, il est capable de provoquer, en particulier chez le lapin, des lésions rappelant macroscopiquement et microscopiquement les lésions tuberculeuses.

Celles-ci ne sont point cependant réinoculables.

Galli-Valerio affirme que le B. C. G. est capable de développer chez l'animal des lésions tuberculeuses mortelles. Il n'y a donc aucune raison qu'il ne puisse en être de même chez l'enfant. Il rapporte à l'appui de sa conclusion l'observation de deux cobayes.

Injectés au B. C. G., l'un sous la peau de la cuisse, l'autre dans le péritoine, ils succombèrent, l'un seize jours et le deuxième soixante-dix jours après l'inoculation. A l'autopsie, on constatait des lésions tuberculeuses.

Broyées et injectées à deux nouveaux cobayes, elles les tuèrent. On ne constatait chez ces derniers que de rares bacilles au point d'inoculation, réduits pour la plupart en granulation. Il n'est donc point possible d'exclure tout danger dans la vaccination par le B. C. G., ces cobayes étant probablement morts intoxiqués par les produits des bacilles lysés.

Le Docteur Taillens affirme, d'autre part, que le B. C. G. nuit au développement normal du nourrisson.

Il constate qu'à la pouponnière de Lausanne, les enfants vaccinés se développent moins bien que les non vaccinés; leur croissance est moins normale; ils restent chétifs et délicats.

Quant aux statistiques proposées, elles ne prouvent rien; trop d'enfants sont perdus de vue, et elles restent, à leur sujet, pleine de lacunes.

Il conclut donc que le B. C. G. est un virus atténué, mais non totalement dépourvu de danger.

Son étude chez l'animal doit être reprise et continuée avant qu'il puisse être livré au médecin et administré au nouveau-né comme agent vaccinateur.

Le 25 février 1928, Calmette et Weill-Halle apportèrent alors, dans la *Revue médicale de la Suisse romande*, leurs réfutations des objections faites sur l'innocuité et la valeur vaccinale du B. C. G.

Le cas rapporté par le Professeur Taillens n'autorise pas, dit Calmette, à admettre que le B. C. G. a déterminé une méningite mortelle.

Aucune autopsie, aucune inoculation des organes de l'enfant, n'a été faite. Il n'existe aucune expérimentation démontrant qu'il contenait des bacilles acido-résistants qui, réinoculés au cobaye, reproduisaient la tuberculose.

Et c'est la caractéristique du B. C. G. De plus, il est probable que l'enfant a subi une infection massive par son père tuberculeux.

La vaccination n'a point en effet été faite selon les règles.

L'enfant n'a reçu la première dose de vaccin que le neuvième jour, alors que les trois doses doivent être administrées à quarante-huit heures d'intervalle avant le dixième jour qui suit la naissance.

Enfin, le délai de prémunition demande vingt-cinq jours environ, durant lesquels l'enfant doit être isolé de tout contact infectant.

Quant aux affirmations de Krauss et de Gerlach, ces auteurs ont reconnu et publié depuis, en novembre 1927, que les lésions d'apparence tuberculeuse produites par le B. C. G. sont toujours spontanément curables.

Elles disparaissent sans laisser de trace et ne sont jamais inoculables aux animaux.

Beaucoup d'autres expérimentateurs d'ailleurs, Ascoli en Italie, Cantacuzène à Bucarest, William Park à New-York, ont vérifié l'innocuité absolue du B. C. G. pour les animaux.

Même avec des bacilles très virulents, il est exceptionnel que des lésions tuberculeuses se produisent, en effet, en un délai de quinze jours.

Il est donc probable que ces animaux ont succombé accidentellement infectés par d'autres microbes en même temps que le B. C. G.

Calmette conclut : « Je suis parvenu à l'âge où l'on n'affirme que ce que l'on est en mesure de prouver et où il n'est plus de mise de se départir de la prudence la plus réfléchie. »

» Quand j'affirme que le B. C. G. est inoffensif pour tous les animaux sensibles à l'infection tuberculeuse et qu'il a été impossible par aucun artifice de laboratoire ou d'expérimentation de lui restituer un pouvoir tuberculigène transmissible par réinoculation, c'est que j'en suis parfaitement sûr. »

Weill-Halle ajoute qu'à ses consultations il n'avait jamais remarqué une gêne quelconque dans le développement des enfants vaccinés au B. C. G., mais plutôt un poids moyen supérieur aux moyennes généralement admises.

Ces auteurs affirment la bonne foi de leurs statistiques, dressées le plus scrupuleusement possible malgré la difficulté de poursuivre les pistes d'enfants de clientèle hospitalière, soumis à des fluctuations incessantes et dont la trace était si souvent et si facilement perdue.

Galle-Valerio, mis en cause dans les réponses Calmette-Weill-Halle, porte à nouveau des attaques véhémentes contre la virulence et les propriétés immunisantes du B. C. G.

Il cite à nouveau les conclusions de Kraus et Gerlach.

Il ajoute qu'Heymans constate que chez les cobayes et les lapins injectés par voie sous-cutanée de dose de 1 à 5 cc. de B. C. G., il se forme au voisinage du point d'inoculation des abcès tuberculeux avec de très nombreux bacilles de Koch non phagocytés et, parfois, avec nécrose des ganglions du voisinage.

Inoculés avec un bacille virulent, tous ces animaux meurent comme les témoins, avec seulement un retard de quelques jours sur ceux-ci.

Placés avec des cobayes à tuberculose ouverte, ils contractent une tuberculose mortelle.

Matweyer à Léningrad et Ivanow à Moscou apportent des conclusions analogues.

Kuhn, à Buenos-Ayres, inoculant par toutes les voies avec des doses de B. C. G. variant entre 0 g. 005 et 0 g. 006, provoquent dans des différents organes des lésions à type tuberculeux avec même un cas de caséification.

Quelques animaux guérissent, mais une partie succombe; et il trouve à côté de ces lésions des abcès de type aigu dans lesquels il ne trouve pas de B. K., mais n'ose cependant pas se prononcer sur la possibilité d'une infection surajoutée.

Selter remarque également l'action pathogène du B. C. G. pour les cobayes, avec lésions tuberculeuses au point d'inoculation.

Galle-Valerio conclut en trouvant que Calmète attribue trop facilement la mort de tous les animaux, après l'inoculation du prétendu vaccin, à une maladie hypothétique.

En outre, puisque l'inoculation du B. C. G. est dangereuse pour un enfant déjà infecté de tuberculose, comment peut-on établir que l'enfant que l'on va vacciner n'a pas déjà été infecté dans l'utérus, étant donné la fréquence de la tuberculose héréditaire ? Aussi Galle-Valerio et le Docteur Taillens demeurent-ils dans l'expectative.

Le Professeur J. Lignières exposait, dans la *Vie sociale en France* de septembre 1927, le résultat de ses expériences sur les bovidés et les cobayes [7].

Il portait, sur la qualité pathogène du B. C. G., les conclusions suivantes :

Sans doute, il n'est point douteux que les savants Calmette et Guérin ont créé pour la première fois une race de B. K. incapable de tuberculiser les sujets qui les reçoivent sous la peau ou dans le péritoine.

Il ne faut cependant pas conclure que le B. C. G. n'offre aucun danger et qu'il doit toujours être employé sans crainte.

Chez le cobaye, on rencontre des différences de sensibilité certaines; parfois même ils succombent à des doses très faibles du vaccin, qu'ils paraissent parfaitement supporter durant les premiers mois.

Ainsi, un cobaye pesant 530 grammes est inoculé en mars

1925 avec une dose de 1/4 de cc. de B. C. G.; après avoir très bien supporté l'expérience, il décline brusquement et meurt en avril 1927.

A l'autopsie l'on ne trouve rien, sauf, sur l'épiploon, de petits nodules allant jusqu'au volume de grains de petits pois, dont le pus est riche en bacilles de Koch.

Il signale, de plus, qu'au cours des expériences d'inoculations aux cobayes de vaccin B. C. G. ou d'organes et de ganglions d'animaux vaccinés, quelques sujets maigrissent et meurent dans un état cachectique complet; chez les animaux non vaccinés, rien de semblable.

Si les bacilles biliés restent impuissants à créer des lésions typiques de tuberculose, ils peuvent cependant être nuisibles à certains sujets particulièrement sensibles et les conduire à la cachexie et à la mort.

Ainsi, un cobaye est inoculé en juin 1925 et sacrifié en juillet 1926 dans un parfait état de santé.

On ne décèle chez lui aucune lésion tuberculeuse. Parmi les différents cobayes inoculés avec les organes et les ganglions prélevés, l'un, qui avait reçu le produit de broyage des ganglions sous-lombaires, présentait un petit abcès, au point d'inoculation, où l'on décela des bacilles acido-résistants en très grand nombre.

On surprenait donc leur migration.

Lignières pense donc que les B. C. G. demeurent dans l'organisme plus longtemps que l'on ne le supposait.

Ce serait une erreur de les considérer dans tous les cas comme absolument inoffensifs.

Il semble donc raisonnable d'éviter d'employer le vaccin quand la contamination tuberculeuse n'est pas absolument à craindre.

A ces résultats expérimentaux, le Docteur Jeudon, de La Rochelle, ajoutait bientôt deux observations cliniques de deux cas de mort par tuberculose à la suite ou malgré l'injection de B. C. G.

La première est celle d'un enfant né en juin 1926, de père

mort tuberculeux et de mère atteinte à ce moment de tuberculose ouverte.

Il avait déjà eu un aîné mort de tuberculose à forme rapide.

Pour ces raisons, il reçoit trois doses de vaccin les troisième, cinquième et septième jours de sa vie.

Il ne reste que cinq jours au sein maternel et est envoyé dès le quatorzième jour à la campagne loin de tout contagé suspect.

Il meurt cependant, en janvier 1927, de méningite tuberculeuse indiscutable, vérifiée par l'analyse du liquide céphalo-rachidien.

Le deuxième enfant est né en novembre 1926 de parents sains, vivants et bien portants encore.

Il reçoit sur leur demande trois doses successives, les quatrième, sixième et huitième jours de sa vie. Il meurt à l'âge de 7 mois d'affection pulmonaire double accompagnée d'un syndrome intestinal caractérisé par de la diarrhée et des vomissements.

Dans son liquide gastrique, on trouve de nombreux bacilles de Koch.

Il est impossible de déceler l'indice d'une contamination quelconque dans son entourage.

Le B. C. G. aurait donc, par deux fois, été inefficace. Aussi, le docteur Jeudon conclut qu'il est indispensable de ne lui point sacrifier les mesures d'isolement et de prophylaxie préconisées jusqu'à ce jour.

Dans une lettre du professeur Calmette parue dans *Le Siècle médical*, en juin 1928, celui-ci se range à ce dernier avis, qu'il n'a cessé de recommander, d'ailleurs.

Il critique la première observation, où il n'est pas impossible d'affirmer que l'enfant n'ait été contaminé pendant les cinq jours passés dans un milieu bacillifère, étant donné le grave état de sa mère avant sa naissance.

La vaccination par le B. C. G. n'est d'ailleurs point infailible. Tous les vaccins éprouvent quelques échecs.

Cependant, ce n'est point là une raison de renoncer aux résultats favorables et aux avantages sociaux qu'elle nous présente.

L'Académie de médecine de Paris allait être bientôt saisie de ces débats.

Dans les séances orageuses de mai et juin 1928, les opinions s'affrontèrent.

J. Lignières, reprenant toutes ces objections, se pose en adversaire de l'extension de la méthode.

Il critique le B. C. G. sur la valeur de son innocuité, sur son immunisation, et fait le procès des statistiques apportées devant l'assemblée.

Sans déterminer une affection mortelle, dit-il, le B. C. G. peut produire des troubles qui sont loin d'être banaux.

On ne peut les accepter comme de simples réactions comparables à celles qui s'observent avec les autres vaccins.

Sur les organismes sensibles, il engendre une véritable infection bacillaire, dont l'importance est variable et la durée plus ou moins longue.

Il rapporte l'exemple communiqué à la Société de pédiatrie par le professeur Nobécourt.

Une enfant née, de père et de mère sains, en octobre 1927, reçoit les sixième, huitième, dixième jours après sa naissance, trois doses de B. C. G. La bonne qui s'occupe de l'enfant est également en parfaite santé. En mars 1928, apparaissent derrière le sterno-cléidomastoidien trois petits ganglions du volume d'une lentille, qui ne sont légitimés par aucune affection respiratoire ou digestive.

Le professeur Nobécourt l'examine en mai 1928.

A part ces petits ganglions, il constate un bon état général; l'enfant a bon appétit et digère bien.

Cependant, on constate dans l'espace interscapulo-vertébral, et au-dessous de la pointe de l'omoplate, une légère submatité, un peu de résistance, une respiration un peu humée.

La cuti-réaction à la tuberculine est positive; et on décèle

à la radiographie trois petits nodules sombres dans la région hilare.

On a donc des signes discrets de tuberculinisation.

Il est donc logique de penser que l'on se trouve en face de lésions déterminées par le B. C. G.

Cette enfant a subi une infection gratuite en s'infligeant une prémunition contre un mal qui ne la menaçait point et qui n'aurait eu sa raison d'être que si elle avait vécu en terrain bacillifère.

On peut, d'autre part, faire dire ce que l'on veut aux statistiques.

Enfin, si globalement elles semblent favorables au B. C. G., Louis Villemin, Clog et Henri Lemaître ont fait à l'Hôpital Boucicaut une étude portant seulement sur un petit nombre de cas bien suivis et ils sont arrivés à un résultat médiocre au point de vue de la vaccination.

De plus, il faut tenir un grand compte de l'action de la Goutte de lait et des dispensaires prophylactiques dans la diminution de la mortalité infantile.

Aussi, conclut-il en définitive, les déductions de l'expérimentation ne sont point vérifiées par la clinique.

Puisque, dans certains cas, on note chez les enfants et les adultes, grâce, sans doute, à une sensibilité exceptionnelle, une action nocive, parfois grave, du vaccin, il semble, d'après les réactions tuberculiniques, que l'immunité conférée par le B. C. G. est loin d'être constante.

Un grand nombre d'enfants vaccinés présentent des réactions constamment négatives, ce qui prouverait l'absence de prémunition.

Il faut donc réserver la vaccination par le B. C. G. uniquement aux nourrissons nés de parents tuberculeux ou vivant dans un milieu bacillifère.

Pour ceux vivant en milieu indemne, la vaccination ne peut se soutenir.

Le professeur Calmette réfute aussitôt les objections du docteur Lignières. Ses expériences et celles de nombreux

savants étrangers montrent que le B. C. G. est inoffensif et efficace.

Les infections lymphatique et ganglionnaire sont nécessaires pour créer l'immunité.

Et il s'associe avec Léon Bernard et Var pour conclure à la généralisation de la méthode — le milieu indemne n'existant effectivement pas.

Malgré ses affirmations et le nom de ceux qui les couvrent, bien des praticiens restent inquiets. Le docteur Baigue rapporte quatre observations où le B. C. G. paraît présenter des dangers évidents.

Un enfant naît de père et de mère bien portants, sans antécédent tuberculeux dans la famille.

La mère est bonne nourrice, et l'enfant augmente régulièrement de poids du quatrième au sixième jour. Il reçoit le quatrième jour la première dose de B. C. G.; la deuxième, le sixième. Dès ce moment, la température monte, l'appétit disparaît, l'enfant a des vomissements, son poids ne cesse de décliner, et il meurt le dix-neuvième jour.

A l'autopsie, aucune lésion suspecte.

Chez un deuxième enfant à antécédents identiques, c'est cinq jours après l'injection de la deuxième dose qu'éclatent les accidents.

L'enfant perd son appétit, il a des vomissements, des selles verdâtres, des glaires sanguinolentes.

Son état général décroît rapidement, il se relève cependant heureusement par la suite. Mais, pendant plusieurs mois, se reproduisent à plusieurs reprises des selles glaireuses, sanguinolentes.

Chez un troisième, la santé des parents est également parfaite. Sa santé, jusqu'alors magnifique, décroît après la vaccination. Troubles gastro-intestinaux graves, production à la base de deux doigts de pustules cernées de violet — abcès sous-cutanés au point d'inoculation — gibbosités à l'union des vertèbres dorsales et cervicales avec œdème des tissus environnants.

Il meurt six semaines après la naissance.

Chez un quatrième enfin, il apparaît après la vaccination une adénopathie trachéo-bronchique.

L'enfant, né de parents sains et jusqu'alors bien portants, fait un peu de température le soir; la radiographie révèle une ombre hilaire de la grosseur d'une noisette, à limites estompées par de la périadénite.

De tels méfaits doivent-ils être attribués au B. C. G., et peut-on admettre sans réserve les conclusions de Calmette ?

C'est par une étude clinique plus approfondie du vaccin, par la recherche de sa stabilité, des lésions qu'il peut déterminer ou de l'immunité qu'il peut conférer, que nous allons essayer d'en juger.

CHAPITRE IV

ETUDE CLINIQUE

Les auteurs qui ont étudié les manifestations cliniques du vaccin B. C. G. depuis la vulgarisation de la méthode de Calmette et Guérin sont innombrables. Il nous est impossible de reprendre ici une revue complète de leurs travaux. Nous n'utiliserons que quelques publications des plus importantes.

Calmette apporte, nous l'avons vu, des statistiques convaincantes sur l'efficacité de la vaccination antituberculeuse par le B. C. G.

Quelles que soient les critiques qui ont pu lui être faites, qu'il nous suffise de rappeler que dans des conditions de contagement identiques :

- la mortalité tuberculeuse a été :
 - chez les non vaccinés, 15,9 p. 100 ;
 - chez les vaccinés, 3,4 p. 100,
- et la mortalité générale :
 - chez les non vaccinés, 21,1 p. 100 ;
 - chez les vaccinés, 12,5 p. 100.

Peut-être faut-il attribuer cette résistance plus grande des enfants vaccinés au B. C. G. à une suractivation des organes lymphatiques défensifs, sous l'influence des éléments bacillaires qui ont été absorbés.

En tout cas, conclut Calmette, les enfants vaccinés résistent beaucoup mieux que les enfants non vaccinés aux maladies communes de leur âge: rougeole, grippe, broncho-pneumonie. Quant à l'immunité que confère le B. C. G. vis-à-vis des

contaminations tuberculeuses accidentelles de l'adolescence et de l'âge adulte, il est impossible actuellement d'en fixer la durée.

Enfin les résultats de la vaccination sont d'autant plus parfaits qu'il est possible de soustraire les enfants aux sources de contaminations pendant une durée de un mois nécessaire à l'établissement de l'immunité tuberculeuse.

Tout récemment, sont venus s'ajouter aux conclusions de Calmette les résultats de la vaccination par voie buccale, obtenus en juillet 1929, dans la ville de New-York [10].

Les docteurs Camille Kereszturi et William H. Park ont étudié cliniquement le B. C. G. dans la simplicité de son administration, dans son innocuité et dans son efficacité.

Quelles sont les conclusions qui résultent de leurs travaux?

L'injection par voie buccale est d'une simplicité toute relative.

Bien des enfants régurgitent facilement; et il est difficile de déterminer la quantité de vaccins qui a été retenue, l'administration de doses plus fortes ne compensant que très approximativement ce qui a pu être rejeté.

La nécessité de séparer le nourrisson du ou des membres de la famille de contagion certain soulève des difficultés plus grandes encore.

Bien des parents acceptent la vaccination, mais ne peuvent se résoudre à se séparer de leur enfant.

La séparation indiquée comme nécessaire oblige le plus souvent à placer l'enfant dans un milieu hospitalier où les occasions de contaminations restent aussi nombreuses et aussi graves.

Quant à l'innocuité du vaccin B.C.G. elle apparaît évidente.

Aucun trouble gastro-intestinal, aucune réaction perceptible, n'apparaissent soit immédiatement soit tardivement; le développement des enfants vaccinés est aussi bon que celui des non vaccinés.

Sur un total de 107 vaccinés, et suivis de très près, le pourcentage des enfants suralimentés ou normaux est de 50,5 p. 100 contre 51,8 p. 100 chez les non vaccinés.

Le pourcentage des sous-alimentés est de 49,5 p. 100 chez les premiers, de 48,2 p. 100 chez les seconds.

La valeur immunisante du B. C. G. est basée, dans cette communication de William Park, sur des statistiques de mortalité et sur des conclusions de morbidité, démontrées par les réactions à la tuberculine, la radiographie et les autres examens d'investigations cliniques.

Il apparaît alors que si le B. C. G. exerce une influence sur la mortalité tuberculeuse, elle n'agit nullement sur la mortalité par maladies non tuberculeuses :

6,4 p. 100 chez les non vaccinés ;

6,5 p. 100 chez les vaccinés.

Ce fait est donc en désaccord avec les conclusions de Calmette; à savoir que pour des raisons encore indéterminées, le B. C. G. ferait décroître la mortalité générale.

Parmi les quelques autopsies qui ont pu être faites, les résultats des examens macro et microscopiques, les recherches du B.K. dans les tissus et l'inoculation aux cobayes sont restés négatifs.

Dans le seul cas d'un enfant mort de tuberculose miliaire, développée après une atteinte de coqueluche, l'expérimentation sur le lapin et le cobaye montre qu'il s'agissait d'un bacille virulent, d'origine humaine. L'enfant avait donc succombé malgré la vaccination, mais non à cause d'elle.

Les épreuves à la tuberculine montrent, d'autre part, que, sur 156 témoins, on a 43 p. 100 de réactions positives, et, avant la fin de la première année, 13 p. 100 de ces derniers sont morts de tuberculose; 57 p. 100 réagissent négativement; 4,5 p. 100 de ceux-ci meurent de maladies tuberculeuses.

Sur les 66 enfants vaccinés: 26 p. 100 de réactions positives; 74 p. 100 de négatives.

Chez les premiers la mortalité tuberculeuse durant la première année est de 5,8 p. 100, elle est de 2 p. 100 chez les seconds par maladies non tuberculeuses. Quant à l'hypersen-

sibilité à la tuberculine, elle apparaît deux fois plus fréquente chez les vaccinés que chez les non vaccinés.

Le plus haut pourcentage de réactions positives s'observent chez les témoins et parmi les vaccinés appartenant à des familles à tuberculose ouverte, les réactions négatives dans les groupes de non contacts.

Les réactions alternantes indiquent pour la plupart une hypersensibilité passagère due au B. C. G., elle se rencontre pour les vaccinés en contact avec des tuberculeux à crachats négatifs. Quant à la question de savoir si l'hypersensibilité permanente est due au B. C. G. ou à une infection exogène, elle n'est point résolue.

Les images obtenues à la radiographie confirment d'ailleurs les épreuves tuberculiniques.

L'examen radioscopique n'a permis qu'exceptionnellement d'observer autre chose qu'une ombre hilare élargie.

Il est néanmoins difficile de préciser si cette ombre est la conséquence de l'infection ganglionnaire produite par le B. C. G.

L'examen du sang révèle une lymphocytose de 70 p. 100 au lieu de 50 p. 100 normaux, accroissement dû peut-être aux réactions cellulaires vis-à-vis des bacilles vaccins.

Avec la vaccination intracutanée Wall-Green apporte des résultats plus affirmatifs [10].

Cette méthode a été appliquée suivant deux règles générales : « Vacciner avec le B. C. G. de manière à obtenir la sensibilisation à la tuberculine. »

« Jusqu'à l'obtention du résultat, mettre les enfants à l'abri de toute infection tuberculeuse. »

Il choisissait pour la vaccination les enfants chez qui l'on constatait une source certaine de contamination. Seuls les enfants qui n'avaient pas été exposés à l'infection tuberculeuse après leur naissance et ceux qui, après un délai de six à huit semaines, ne réagissaient pas à la tuberculine par épreuves intracutanées de 3 milligrammes étaient vaccinés.

D'autre part, la sensibilité à la tuberculine prise comme

critère ne se manifestant pas du tout ou très tardivement par ingestion buccale de B. C. G., Wall-Green préfère des injections intra ou sous-cutanées à la dose de $1/10^{\circ}$ à 1 milligramme.

L'enfant était sévèrement maintenu à l'abri de toute contamination jusqu'à l'apparition de l'allergie. Cette manifestation étant simplement, d'ailleurs, choisie comme limite à la période variable que réclame chaque cas particulier pour que l'effet du vaccin se fasse sentir; sans être prise pour cela comme un équivalent de l'immunité du vaccin ou comme un phénomène contemporain à son apparition.

Les premières injections furent faites en juillet 1927.

En avril 1929, 55 enfants avaient manifesté leur allergie, 6 autres récemment vaccinés n'avaient point encore de sensibilité à la tuberculine.

Dans tous les cas, l'inoculation provoquant l'allergie fut cause de modifications locales au point d'inoculation.

Foyer d'infiltration survenant au bout d'un temps variable entre deux semaines et trois mois. Il subissait souvent la fonte purulente et formait un abcès de la grosseur d'une lentille à celle d'une noisette. Le pus contenait du B. C. G. Après évacuation ou ouverture spontanée, il guérissait dans un délai variant d'un à trois mois. Quelquefois il se résorbait peu à peu spontanément.

Les résultats manquaient cependant d'uniformité, même avec des inoculations provenant de cultures identiques et faites le même jour.

Tantôt il se produisait un abcès local et l'allergie était évidente au bout d'un mois.

Tantôt la réaction était nulle et l'allergie indécélable même après plusieurs mois.

Dans ce dernier cas, l'inoculation vaccinale était renouvelée, sans que l'on puisse observer de conséquences fâcheuses à ces injections répétées. Enfin, très souvent, les ganglions régionaux se tuméfiaient.

Cette lymphadénite restait modérée. Elle disparaissait peu à peu, parallèlement à la résorption de l'infiltration. Dans six

cas seulement elle suppura et l'on retrouva le B. C. G. dans le pus.

L'ulcération consécutive se cicatrisa un, deux ou trois mois après.

Une seule fois, sans aucune gêne de l'état général, la tuméfaction ganglionnaire persista vingt et un mois après l'inoculation.

Wall-Green implique ces abcès aux doses trop fortes employées, 0,25 à 1 milligramme, et fixe la dose maxima approximativement à 0,001 milligramme.

L'allergie apparaît dans un délai variant de une semaine à quatre mois et plus. Elle est fonction à la fois de la dose employée et de la sensibilité spéciale de l'enfant.

En tout cas, elle évolue à bas bruit; au début très faible, elle augmente par la suite avec une rapidité inégale. Sa durée est impossible à préciser, les enfants étant soumis à l'infection tuberculeuse dès son apparition, ce qui fausse les résultats. Seul, dans le cas d'un enfant demeuré à l'abri de tout contagé, elle persiste au bout d'une année.

Aucun des enfants vaccinés n'a succombé.

De plus, que ce soit à l'époque de l'inoculation vaccinale ou après l'apparition de l'allergie, aucun n'a présenté d'affection grave.

L'on n'a constaté aucune influence défavorable de la vaccination sur la croissance et l'état de santé des enfants.

Enfin, dans trois cas seulement, la radiographie a révélé des condensations suspectes au niveau du hile.

Chez deux d'entre eux, l'un ayant vécu depuis six mois, l'autre depuis un an dans un milieu sévèrement contaminé, elle paraît être une traduction de défense contre une infection de bacilles virulents.

En tout cas, de conséquence légère, elle n'a pas d'histoire clinique et apparaît une trouvaille de radio plutôt qu'une manifestation morbide.

Enfin, chez un troisième, le dessin plus accusé du hile paraît devoir être imputable à une tuberculose en cours.

De tous les résultats fournis par les travaux de Calmette, William Park et Wallgreen, il semble se dégager plusieurs points de clinique importants :

1° La mortalité tuberculeuse paraît diminuée par l'ingestion ou l'injection sous-cutanée du vaccin B. C. G., davantage peut-être dans celle-ci que dans celle-là ;

2° La mortalité générale par maladies non tuberculeuses n'est influencée ni en bien ni en mal par la vaccination ;

3° L'allergie provoquée par la vaccination par voie buccale est variable.

Le pourcentage des réactions positives et négatives à la tuberculine est sensiblement le même.

Les réactions vaccinales sont silencieuses et n'ont pas d'histoire clinique ;

4° Au contraire, l'injection intracutanée de B. C. G. donne, après un temps plus ou moins long, des réactions tuberculiniques nettement positives, mais elle occasionne des manifestations locales qui, quoique sans gravité, peuvent impressionner défavorablement les familles ;

5° La durée de ces observations est trop courte. La plus ancienne est à peine de deux ans. Il manque donc l'épreuve du temps pour tirer une certitude absolue sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin B. C. G.

*
* *

Quels sont maintenant les résultats cliniques que l'on peut tirer de l'examen des enfants vaccinés et morts depuis l'application de la méthode ?

Parmi les communications faites à ce sujet, nous en étudions deux principales.

L'une de Léon Tixier et l'autre de Zeyland.

L'observation que Léon Tixier et Franck Viala présentèrent à la Société de pédiatrie, le 3 décembre 1928, offre un intérêt doctrinal particulier [12].

C'est celle d'un enfant extrait à terme, par opération césarienne, pour rétrécissement du bassin.

Sa mère est manifestement tuberculeuse. Absès froid à la cuisse gauche à 21 ans — ouvert avec grattage du fémur.

Néphrectomie droite pour tuberculose rénale.

Le père est sain, cependant on relève dans ses antécédents héréditaires un père et un frère morts de tuberculose pulmonaire.

Un premier enfant a déjà été extrait par opération césarienne; il est en parfaite santé.

Celui qui nous intéresse pèse 4.000 grammes.

Il est vacciné les troisième, cinquième et septième jours après sa naissance et séparé de sa mère.

Il est placé dans une crèche au milieu de 14 autres enfants, et nourri comme eux de lait de vache additionné d'eau bouillie.

Agé de 15 jours, il est emporté brusquement par des accidents gastro-intestinaux de gravité particulière, vomissements, diarrhée aqueuse profuse, non fétide, non glaireuse.

La relation de ces phénomènes et de la vaccination B. C. G. apparaît évidente pour les raisons suivantes :

- a) L'enfant qui n'a pas été vacciné au B. C. G. est en parfaite santé.
- b) L'enfant a été séparé de sa mère dès sa naissance — il est placé parmi les autres nourrissons, à la nourriture identique — et aucun cas de gastro-entérite antérieur ou postérieur n'a été signalé. De même aucune épidémie. Les accidents gastro-intestinaux se sont manifestés dans toute leur gravité six jours après la dernière dose de vaccin. Mais déjà les selles étaient plus fréquentes pendant et après l'administration de première dose de vaccin.
- c) Le B. C. G. exerce toujours une influence néfaste sur le poids des enfants qui diminuent du huitième au quinzième jour, pour se relever peu à peu par la suite.

Cantazumène note d'ailleurs l'apparition d'un peu d'entérite au cours de la vaccination, le plus souvent après la

seconde dose. Elle disparaît la plupart du temps sans laisser de traces.

Il est d'ailleurs naturel que l'intestin du nouveau-né soit influencé par le B. C. G., et, suivant la sensibilité du sujet, on peut observer depuis l'entérite légère jusqu'aux formes graves, dont certaines peuvent être mortelles.

L'autopsie n'ayant pu être faite, il nous manque la vérification des hypothèses nombreuses qui peuvent être faites.

Le B. C. G. est-il vraiment inoffensif ?

Ou bien à la faveur d'une hérédité lourde ou d'une infection surajoutée est-il capable de retrouver sa virulence perdue ?

Les travaux de Zeyland viennent répondre favorablement à ces angoissantes questions et nous permettre de quitter le domaine de l'hypothèse pour édifier nos conclusions sur des preuves tangibles [13].

Dans les *Annales de l'Institut Pasteur* de juin 1929, il rapporte le résultat de 50 autopsies d'enfants vaccinés au B. C. G. et morts de maladies non tuberculeuses.

Les enfants ont été vaccinés par voie buccale avec trois doses successives de B. C. G. dans les premiers jours suivant la technique habituelle.

Ils étaient âgés de 4 à 360 jours; cependant ceux n'ayant que quelques mois sont les plus nombreux. Faites avec le plus grand scrupule scientifique, les résultats de ces autopsies sont condensés dans le tableau suivant :

	Résultats		Non pratiqués.
	+	-	
Recherches biologiques des lésions tuberculeuses....	1	48	1
Recherches bactériologiques des bacilles de Koch.....	1	46	3
Inoculations.....	0	42	8
Ganglions.....	7	22	21
Autres organes : amygdales.	6	3	41

Il en résulte que le B. C. G. ne peut, dans les conditions de la vaccination, déterminer des lésions tuberculeuses. Et cela non seulement chez les enfants sains, mais encore chez des débiles et des prématurés.

La micropolyadénite périphérique traduisant l'imprégnation du système lymphatique par le B. C. G., d'après Calmette, n'a révélé au microscope qu'un catarrhe des sinus lymphatiques sans bacilles.

Quant à l'efficacité du vaccin, elle apparaît amplement démontrée.

Le seul cas dans lequel l'autopsie a révélé des lésions tuberculeuses est celui d'un enfant soumis, dix jours à peine après l'absorption de la dernière dose de vaccin, à un contagement certain, bien avant donc que l'immunité ait pu se produire, ce qui demande un délai de trois semaines à un mois, selon Calmette.

De plus ces lésions ne peuvent être imputables au B. C. G., qui, sauf dans des cas, tous particuliers d'agglomération massive à l'intérieur des tissus, est incapable de provoquer des lésions nécrotiques.

Enfin, les quelques cas positifs de cultures montrant dans les ganglions des bacilles acido-résistants, identiques au B. C. G., prouvent que ces bacilles peuvent pénétrer à travers la paroi intacte du tube digestif.

D'autre part, le séjour prolongé des bacilles dans l'organisme infantile — dans l'un quatre mois — n'a pas augmenté la virulence du vaccin.

L'inoculation au cobaye est restée négative.

Le B. C. G. peut à lui seul provoquer l'allergie tuberculinique.

Dans deux cas d'enfants à cuto-réactions positives, on a décelé la présence de B. C. G. dans l'amygdale, sans association de lésions tuberculeuses surajoutées.

Il apparaît dès lors que l'on peut conclure plus solidement à la fixité et à l'innocuité du B. C. G.

Quant à son efficacité, elle est fonction de la sensibilité toute spéciale de chaque sujet.

Hérédité de terrain, peut-être, selon Léon Tixier, en tout cas les manifestations en sont variables.

L'allergie apparaît rapidement chez les uns, peu ou très

tardivement chez les autres; aussi est-il indispensable de préserver les enfants vaccinés de toute contagion pendant quatre semaines après la vaccination, durée approximative de l'apparition de l'immunité.

*
* *

Avant de présenter nos observations, étudions encore quelques types d'études cliniques.

Nous utiliserons ici la thèse du docteur Hyronimus, les travaux de Sayé et ceux de Weill-Halle.

Dans la thèse soutenue par le Docteur Hyronimus, devant la Faculté de Paris en 1929, nous trouvons une série de 53 observations, portant sur des sujets vaccinés au B. C. G. [4].

Essayons d'en tirer quelques conclusions cliniques.

Sans doute, il manque là encore l'épreuve du temps; 30 d'entre elles portent sur des enfants de 0 à 1 an, 13 sur des enfants de 1 à 2 ans, 7 seulement de 2 à 4 ans, et 3 enfin sont de durée imprécise.

Malgré ces réserves, elles nous fournissent une base intéressante pour juger la valeur vaccinale du B. C. G.

Pour dépouiller plus avant les résultats, nous allons diviser les enfants en deux groupes principaux :

D'une part, les enfants vaccinés, nés de parents sains et vivant dans un milieu sain;

D'autre part, ceux provenant de milieu contaminé; nous diviserons ces derniers en deux catégories : ceux qui furent séparés du contagé dès leur naissance; ceux qui y demeurèrent.

Nous étudierons alors le coefficient de mortalité et la manière dont s'est manifestée l'allergie tuberculeuse, en prenant pour base les réactions tuberculiques.

Il convient de remarquer avec l'auteur qu'à ce dernier point de vue le B. C. G. produit quelquefois des réactions tuberculiques faiblement positives, que nous nommerons avec lui réactions positives linéaires, type B. C. G.

Les résultats obtenus peuvent être condensés dans le tableau suivant :

Nombre d'enfants dont les antécédents sont inconnus : 6.

	Enfants vaccinés dans un milieu sain.	Enfants vaccinés dans un milieu contaminé.	
		Séparés.	Non séparés.
Vivants.....	23	1	16
Morts.....	4	»	3
Cuti-réaction {	+.....	1	4
	B. G. C.	»	6
	—.....	15	9

Nous remarquons immédiatement que le total des décès est de 7 enfants, c'est-à-dire de 17 p. 100.

Étudions de plus près les renseignements qui nous sont fournis à leur sujet.

Nous relevons : 4 broncho-pneumonies; 1 méningite, probablement tuberculeuse; 2 décès à diagnostic incertain, avec syndromes dysentérimorphes.

En raison de l'opposition des familles, trois autopsies seulement purent être faites.

Elles donnèrent les résultats suivants :

Obs. 10. — Enfant né de mère saine. Père probablement tuberculeux.

Vacciné au B. C. G. selon la technique habituelle. La cuti-réaction s'installe progressivement positive.

A six mois, il meurt avec des symptômes de broncho-pneumonie très nets. A l'autopsie, on trouve :

Thymus normal; cœur normal; poumons, hépatisation marquée de toute la base droite et congestion de la base gauche; foie hypertrophié et mou, en état de dégénérescence graisseuse.

A l'examen anatomo-pathologique, on ne décèle pas de lésion rappelant une lésion tuberculeuse.

Dans les poumons, quelques flots d'alvéolite desquamative.

Certaines zones sont marquées par une congestion intense des capillaires et alvéolite hémorragique.

Obs. 14. — Cet enfant a vécu en contact bacillifère certain. Cuti-réaction nettement positive. Mort à 4 mois de broncho-pneumonie.

A l'autopsie, très nombreux ganglions mésentériques.

Un ganglion médiastinal caséux, diffusant vers le poumon gauche une splénisation de couleur brun foncé qui atteint le tiers supérieur du poumon gauche. Quelques granulations à la périphérie et dans le milieu du tissu pulmonaire droit et gauche.

Au microscope, foyers de broncho-pneumonie caractéristiques, avec nodules bronchiques, et alvéolite inflammatoire, desquamation œdémateuse disposée plus ou moins régulièrement autour des bronchioles, pus dans les bronches.

On trouve également, dans les champs pulmonaires sains et dans les parties malades, des noyaux scléreux, isolés et disséminés, vestiges d'une lésion inflammatoire antérieure. Pas de B. K. ni de granulations de Much. Dans les ganglions trachéo-bronchiques, des zones congestives avec capillaires gorgés de sang et tissu lymphoïde en hyperplasie; des zones caséuses bordées d'un tissu épithélioïde irrégulièrement disposé, en dedans duquel on trouve quelques cellules géantes.

Obs. 39. — Enfant de parents sains, vivant dans un milieu sain; il meurt de broncho-pneumonie à 1 an et 5 mois. A l'autopsie, grosses lésions pulmonaires bilatérales; hépatisation massive de la base droite avec de nombreux îlots de pneumonie hémorragique. Pus et œdème à la section des bronches. Exsudation peu abondante dans la plèvre. A gauche, quelques nodules d'aspect pseudo-tuberculeux disséminés dans la base hépatisée.

Epanchement dans le péricarde. Foie énorme, pâle, gras.

Rien à signaler du côté des ganglions. Les lésions pulmonaires, examinées au microscope, sont des foyers de broncho-pneumonie pseudo-lobaire avec réaction cortico-pleurale.

Dans aucun de ces trois cas l'inoculation n'a été faite; peut-être aurait-elle cependant donné des résultats intéressants sur l'origine de ces manifestations pulmonaires.

Quant au diagnostic des autres décès, il s'affirme nettement d'origine bacillaire dans le cas de méningite. Un doute subsiste pour les autres par suite du manque de vérification.

Si nous examinons maintenant les manifestations allergiques de ces enfants, elles apparaissent sensiblement les mêmes en milieu sain et en milieu contaminé; peut-être, dans ce dernier, la cuti-réaction est-elle plus souvent positive, ce qui s'explique par les infections incessantes qui atteignent les enfants chaque jour.

Enfin, dans quelques observations où l'on remarque la coïncidence d'enfants vaccinés et non vaccinés dans la même famille, les uns et les autres ont eu un développement identique et résistent également à la contamination.

Il résulte, en résumé, de tout ceci, d'après l'auteur :

« La vaccination B. C. G. protège l'enfant contre la tuberculose, mais cette prémunition n'est pas toujours complète.

» Elle permet, chez l'enfant exposé à un contagion plus ou moins puissant, l'apparition d'une tuberculose larvée, spléno-pneumonie épituberculeuse, scrofule.

» Les formes graves sont l'exception; nous n'en avons personnellement pas observé.

» Cependant, la prémunition laisse la possibilité d'une méningite tuberculeuse. La nocuité du B. C. G. semble d'ordre exceptionnel et banal.

» Il ne détermine pas de lésions tuberculeuses évolutives, ne sensibilise pas l'organisme à une infection subséquente par le bacille de Koch et ne semble pas déclencher de choc allergique chez l'enfant issu de mère tuberculeuse. »

Cependant, il nous semble que ces conclusions ne correspondent pas entièrement aux observations rapportées.

Les formes graves de tuberculose après la vaccination ne paraissent pas l'exception; il semble même que les décès rapportés par l'auteur peuvent être impliqués à la tuberculose; et nombreux, nous l'avons vu, sont les auteurs qui ont constaté des cas analogues.

D'autre part, étant donné la durée très courte des obser-

vations, il semble que l'auteur aurait porté, sous l'influence de son école, des résultats trop optimistes, et qu'il aurait mieux valu demeurer encore sur la réserve.

Plus récemment encore, en septembre 1929, Weill-Halle et Turpin publient dans la *Presse médicale* le résultat de leur étude sur les manifestations cliniques de la vaccination antituberculeuse par le B. C. G. [14].

Pour apprécier la valeur des faits recueillis, rappelons avec eux les deux notions suivantes :

L'immunisation antituberculeuse exige une incubation de six à huit semaines. Le facteur germe et le facteur terrain interviennent avec leur importance coutumière.

Des 944 observations proposées, il se dégage quelques conclusions :

Les nourrissons vaccinés et placés en milieu tuberculeux ne réagissent pas au contact bacillaire virulent par des manifestations cliniques.

Un seul élément les distingue des nourrissons éloignés de l'infection : l'apparition d'une réaction tuberculinique plus précoce. Certains, beaucoup moins nombreux, supportent moins vaillamment l'infection tuberculeuse, qui se manifeste par un retard de la croissance avec polyadénie.

D'autres voient leur évolution traversée par des épisodes tuberculeux plus spécifiques et exceptionnels : syndrome ganglio-pulmonaire, gommes cutanées, localisations ostéo-articulaires, méningites.

Ces manifestations sont rares et, la plupart du temps, bénignes.

Dans les cas mortels qui sont connus, il semble qu'il est légitime d'attribuer ces infections massives à un contagement antérieur à la période d'immunisation certaine.

D'autre part, la vaccination antituberculeuse diminue la mortalité infantile dans les taudis, les logements insalubres et dans les familles insouciantes des règles d'hygiène et de prophylaxie.

Les cas de décès par méningite y deviennent alors moins nombreux chez les vaccinés que chez les non-vaccinés.

« Ces considérations, jointes à la notion désormais incontestée de l'innocuité du vaccin B. C. G., justifient l'extension de la méthode de prémunition; non seulement à tous les nourrissons nés en milieu contaminé, mais encore aux nourrissons nés en milieu sain. »

Telle est en définitive la conclusion des Docteurs Weill-Halle et Turpin.

Ainsi donc, il apparaît qu'il se dégage de l'étude clinique de la vaccination antituberculeuse des conclusions nettement optimistes.

Nous étudierons cependant encore le travail de Saye, professeur à la Faculté de médecine de Barcelonè, du mois de décembre 1929 [45].

Il compare les enfants vaccinés à une série de témoins divisée en catégories similaires.

D'une part, ceux qui sont soumis à un contact bacillifère massif; d'autre part, ceux exposés à un contact atténué, paucibacillaire, c'est-à-dire manifestations ganglionnaires ou osseuses, coexistence avec un malade à crachats négatifs.

Il remarque tout d'abord que la vaccination par le B. C. G. ne détermine aucun trouble de nutrition et de développement.

En étudiant ensuite les réactions tuberculiques, il résulte que, chez les enfants en contact, la proportion des réactions positives s'accroît avec l'âge et varie suivant que les contacts sont paucibacillaires ou massifs; elle est moindre, surtout pendant la seconde année, pour les enfants qui ne vivent pas en contact connu. Exceptionnellement, chez les enfants vaccinés et exposés à la contagion, des réactions positives sont devenues plus tard négatives, tandis que, dans le groupe des « non-contacts », on observe ce fait avec une certaine fréquence. Les réactions positives augmentent chez les vaccinés proportionnellement avec l'âge. Mais elles n'atteignent pas les proportions qu'on observe chez les enfants non vaccinés en milieu tuberculeux.

L'enfant vacciné soumis à la contagion fournit tardivement une réaction positive et ce retard se manifeste déjà au cours

de la première année. La radiographie donne une base tangible aux résultats. Saye constate que :

L'examen radiographique des enfants vaccinés de toutes catégories permet de constater au cours des premiers mois certaines ombres anormales.

La localisation en est médiastinale et elle semble résulter de phénomènes exsudatifs et d'adénopathie minimes. Ces phénomènes s'atténuent dès la fin de la première année et font place à des images de type nodulaire, dans le cours des troisième et quatrième années. Une proportion importante de ces images a été observée chez des sujets ne réagissant pas à la tuberculine.

Chez les non-vaccinés, au contraire, les images révèlent des lésions assez graves.

La morbidité des enfants vaccinés apparaît nettement diminuée. On rencontre très rarement, pendant la première et la seconde année, des formes de tuberculose de moyenne gravité ou bénignes chez les enfants vaccinés exposés à un contagement massif.

Dans le groupe témoin, la fréquence des processus graves, de moyenne intensité et bénins augmente progressivement avec l'âge et ceux-ci sont bien plus souvent observés.

Quel que soit le degré du contagement, les différences dans le nombre, la répartition selon les âges et les formes cliniques de la maladie sont considérables entre les deux groupes, et très manifestement en faveur des vaccinés.

Quant à l'examen de la mortalité dans les deux catégories, Saye note une mortalité par tuberculose très faible chez les vaccinés pendant la première année, plus faible encore pendant la seconde. Dans les deux années suivantes, aucun décès de nature bacillaire.

Chez les non-vaccinés, au contraire, la répartition des décès par tuberculose a été la suivante : un sixième dans les trois premiers mois; deux sixièmes de 3 à 6 mois et une moitié de 6 à 12 mois, avec un tiers de formes localisées et deux tiers de formes généralisées. Elle atteint encore des chiffres

élevés pendant la deuxième et la troisième année; elle diminue pendant la quatrième.

Il en résulte que :

Chez les enfants vaccinés, il n'y a qu'un faible degré de mortalité par tuberculose et surtout pendant la première année. Chez les non vaccinés, le nombre des cas de mort par tuberculose est surtout important la première année, et plus faible la seconde et la troisième.

La mortalité générale est moitié moindre chez les vaccinés pendant la première année.

Elle est la même pendant la seconde que celle des non-vaccinés.

Elle devient nulle pendant la troisième et ce n'est qu'exceptionnellement que l'on observe des décès pendant la quatrième.

Enfin, si l'on observe le degré de contagion des milieux, il apparaît alors qu'en milieu de contagion massive les vaccinés ont un chiffre de mortalité générale légèrement inférieur, et que leur taux de mortalité par tuberculose est réduit de moitié.

Pour les milieux paucibacillaires, la mortalité par tuberculose est infime et la mortalité générale moitié moindre chez les vaccinés.

La vaccination antituberculeuse permet donc d'éviter la contamination, habituellement si grave, de la première enfance. De plus, si l'on considère le nombre très élevé des enfants décédés dans le courant des quatre premières années et issus de mère à lésion tuberculeuse apicale, fruste, et que Saye range dans la catégorie des contacts paucibacillaires, il est évident que l'on peut se demander si la vaccination par le B. C. G. n'exerce pas une influence favorable sur la virulence de l'ultra-virus encore indéterminé.

Quoi qu'il en soit, le nom et la notoriété de l'auteur garantissent de la valeur de ces travaux et ils permettent d'incliner, depuis ces toutes récentes recherches, vers l'innocuité, la valeur vaccinale certaine du vaccin de Calmette et Guérin.

*
* *

Nous désirons maintenant apporter notre contribution à l'étude clinique de la vaccination par le B. C. G. Nous nous sommes efforcé, avec l'aide de la Fédération girondine des œuvres antituberculeuses et avec l'aide des dispensaires, de faire le recensement des enfants vaccinés en Gironde depuis 1925. Nous apportons les conclusions que nous suggèrent les premières observations, dont le nombre sera complété dans un travail ultérieur.

Il y a tout d'abord un point qui mérite d'être mis en lumière, c'est la difficulté qu'on éprouve à suivre les enfants vaccinés et même à les retrouver. Malgré le soin des dispensaires et la bonne volonté des sages-femmes et des médecins, un très grand nombre d'enfants demeurent inconnus, et il est absolument impossible d'avoir de leurs nouvelles. Nous sommes obligé de constater un déchet de 27 p. 100... C'est énorme. On se demande dans ces conditions ce que vaut la méthode statistique, et on comprend à quel point sont justifiés les reproches que lui fournissent E. Leuret et J. Caussion [3], avec d'autres auteurs. Or, il est bien probable que nous ne sommes pas les seuls à éprouver de semblables difficultés. Toutes les statistiques, ou à peu près, doivent être entachées des mêmes causes d'erreur, indépendantes de la volonté des dispensaires et des médecins. Quoi qu'il en soit, nous allons essayer de dégager quelques remarques de l'ensemble des observations que nous avons pu réunir.

Nous rapportons les observations de 212 enfants. Parmi ceux-là, 68 seulement ont pu avoir un examen radiologique complémentaire et une cuti-réaction. Ces observations constituent le premier groupe,

PREMIER GROUPE

OBSERVATION I.

G... (Marcel), né le 23 novembre 1925, vacciné dans délais normaux. Contact avec père B. K. +. Pas d'isolement. Enfant décédé d'affection non indiquée au bout de deux ans et demi.

OBSERVATION II.

B... (Ginette), née le 9 novembre 1928. Mère B. K. +, décédée quatre mois après la naissance de l'enfant. Pas d'isolement. L'enfant se développe normalement. Diphtérie en juin 1929. Gastro-entérite (?) en juillet 1929.

Le 23 novembre 1929, à l'âge d'un an environ, la cuti-réaction est nettement positive. Aucune réaction ganglionnaire. Auscultation parfaite. L'enfant plutôt petit et pâle, mais assez vigoureux. Radioscopie : image normale.

Une nouvelle cuti-réaction, pratiquée le 10 janvier 1930, est fortement positive.

OBSERVATION III.

M.. (René), né le 14 juillet 1928, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +. Contact permanent. L'enfant se développe normalement et n'a présenté jusqu'en 1930 aucun incident pathologique.

Cuti-réaction, le 20 novembre 1929, négative. Aucune réaction ganglionnaire. A la radioscopie, aspect normal.

OBSERVATION IV.

B... (Paule), née le 4 novembre 1925, vaccinée dans délais normaux. Père B. K. +. Contact permanent pendant trois mois. Aucun incident pathologique. L'enfant présente un très bel aspect. Le 23 novembre 1929, aucune réaction ganglionnaire. Cuti-réaction négative. Auscultation normale. Aspect radioscopique normal.

OBSERVATION V.

T... (Lucien), né le 9 juin 1929. Vacciné dans délais normaux. La mère est fragile, suspecte, mais on n'a jamais porté de diagnostic de tuberculose. Un frère aîné mort à 6 ans de méningite. Père en bonne santé. Actuellement, le 23 novembre 1929, l'enfant semble absolument normal. Aucune réaction ganglionnaire. L'appareil pulmonaire semble normal à l'auscultation et à la radioscopie. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION VI.

R... (Claude), né le 6 juin 1929. Vacciné dans délais normaux. Père et mère en bonne santé, mais contact intermittent avec une bacillaire en activité.

Une sœur aînée, non vaccinée, décédée de méningite tuberculeuse à 6 mois. Une sœur de 6 ans, non vaccinée, actuellement en parfaite santé.

Le 29 novembre 1929, l'enfant actuel (le troisième) est assez bien développé. Pas de réaction ganglionnaire. Appareil pulmonaire normal à l'auscultation et à la radioscopie. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION VII.

D... (Roland), né le 1^{er} février 1926. Vacciné dans délais normaux. Grand-père B. K. +, décédé vingt-cinq jours après la naissance. Pas d'isolement. Aurait eu, à 18 mois, une réaction ménagée de nature indéterminée. Depuis, aucun incident pathologique.

Actuellement, le 29 novembre 1929, aucune réaction ganglionnaire. Poumons normaux à l'auscultation et à la radioscopie. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION VIII.

T... (René), né le 21 décembre 1928. Vacciné dans délais normaux. Père réformé de guerre 80 p. 100. B. K. négatif. Mère suspecte, mais B. K. négatif. L'enfant s'est développé normalement sans incident pathologique.

Actuellement, aucune réaction ganglionnaire. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction négative.

Un frère aîné, âgé de 4 ans, n'a pas été vacciné. Il paraît être en parfaite santé. Tous les examens sont négatifs.

OBSERVATION IX.

R... (Jean), né le 30 juillet 1927. Vacciné dans délais normaux. Père B. K. +, décédé en avril 1929. Contact permanent. Développement normal. Le 13 décembre 1929, enfant d'aspect normal. Examens clinique et radiologique négatifs. Cuti-réaction négative.

Il existe une sœur, âgée de 16 ans, qui n'a pas été vaccinée et qui serait en bonne santé.

OBSERVATION X.

André, né le 6 février 1928. Vacciné dans délais normaux. Père B. K. Contact permanent.

L'enfant s'est développé normalement sans incident pathologique sérieux. Actuellement, le 12 décembre 1929, on observe un très bel enfant qui ne présente aucune réaction ganglionnaire et dont l'examen clinique et radiologique est négatif. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XII.

D... (Georges), né le 19 mai 1926. Vacciné dans délais normaux. Revacciné *per os* en mars 1928. Père B. K. +. Contact permanent.

Le 13 décembre 1926, l'enfant semble être en bon état. Adénopathie cervicale discrète. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XIII.

L... (Marcel), né, le 24 novembre 1929, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +. Contact permanent. Le 13 décembre 1929, enfant malingre, nettement hypotrophique, couvert de pemphigus. Cependant, auscultation normale et cuti-réaction négative.

OBSERVATION XIV.

P..., née le 1^{er} février 1926. Mère B. K. +, décédée au bout de cinq mois après la naissance de l'enfant. L'enfant a été vacciné seulement un mois après la naissance. Décès, en avril 1927, avec phénomènes de gastro-entérite. Amaigrissement progressif et collapsus.

OBSERVATION XV.

Y... (Christian), né le 10 avril 1928. Vacciné dans délais normaux. Mère B. K. +, décédée alors que l'enfant avait 15 mois. Contact permanent. Depuis, l'enfant s'est développé normalement. Auscultation négative. Examen radioscopique : hile très légèrement empâté. Contours du médiastin un peu flous, à la date du 6 décembre 1929. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XVI.

F... (Jean), né le 3 novembre 1926, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +. Contact permanent. Rougeole en juillet 1929, état général excellent. Aucune réaction ganglionnaire. Examen radioscopique négatif. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XVII.

F... (Gilberte), née le 26 novembre 1924, Sœur aînée du précédent. Vaccinée dans délais normaux. Le 6 décembre 1929, enfant en bon état. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XVIII.

L... (Jeanne), née le 22 août 1928, vaccinée dans délais normaux. Mère B. K. +. L'enfant a été isolée de sa mère aussitôt après sa naissance. Décédée de gastro-entérite en mai 1929.

OBSERVATION XIX.

B... (Geneviève), née le 6 août 1929, avant terme. B. C. G. dans délais normaux. Mère B. K. +, décédée le 2 novembre 1929. Contact permanent. Enfant décédé de gastro-entérite (?) le 24 août 1929.

OBSERVATION XX.

L... (Jean), né en mars 1929, vacciné dans délais normaux. Mère suspecte. Le 6 décembre 1929, enfant malingre. Adénite cervicale très développée. Cuti-réaction positive.

OBSERVATION XXI.

E... (Christiane), née le 5 octobre 1929, vaccinée dans délais normaux. Père réformé 100 p. 100.

Mère très suspecte. Contact permanent. Un premier enfant vacciné au B. C. G. décédé à 6 mois de broncho-pneumonie. L'enfant actuel s'est développé normalement. Le 6 décembre 1929, semble en parfaite santé. Auscultation négative. Radioscopie négative. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXII.

C... (Alain), né le 12 novembre 1929, vacciné dans délais normaux. Mère B. K. +. Contact permanent. Trois jours après la prise du B. C. G., bronchite, amaigrissement considérable. Mort en huit jours avec des signes de pneumonie caéreuse probable.

OBSERVATION XXIII.

B.-H... (Maurice) né le 21 mai 1926, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +. Mère très suspecte : a eu des hémoptysies. Contact permanent. Trois frères non vaccinés décédés de méningite tuberculeuse à 5, 4 et 3 mois.

L'enfant actuel a eu de nombreuses bronchites. Le 6 décembre 1929, l'enfant est très malingre. Râles de bronchite généralisés aux deux poumons; hypertrophie de tous les territoires ganglionnaires. Cuti-réaction fortement positive.

Radioscopie : réaction médiastinale intense. Réaction biliaire importante des deux côtés.

OBSERVATION XXIV.

M... (Charles-André), né le 17 février 1927, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +. Contact pendant deux mois. Le 6 décembre 1929, auscultation négative. Radioscopie : réaction biliaire bilatérale. Cuti-réaction positive.

OBSERVATION XXV.

I... (Jeanne), née le 22 août 1928. B. C. G. dans délais normaux. Mère B. K. +. Enfant isolé à Chôlet aussitôt après sa naissance. En mai 1929 amaigrissement progressif et mort.

OBSERVATION XXVI.

L... (Georges), né le 16 décembre 1924. Vacciné dans délais normaux. Père réformé de guerre 100 p. 100, B. K. +. Contact permanent. A eu coqueluche et rougeole sans gravité. Le 27 décembre 1929, pas de réaction ganglionnaire. Auscultation négative. Examen radioscopique : les deux hiles sont très chargés, avec aspect grenailé. Cuti-réaction faiblement positive.

OBSERVATION XXVII.

L... (Camille), frère du précédent, né le 26 juin 1926. Vacciné dans délais normaux. Mêmes contacts. Rougeole et coqueluche; en juillet 1927, petite gomme sous-maxillaire droit. Cependant, la mère avait eu, il y a sept ans, une exostose syphilitique et B. W. positif. L'origine de cette gomme n'a pu être exactement précisée.

Le 27 décembre 1929, enfant malingre. Aucune réaction ganglionnaire. Auscultation négative. Aucun stigmate d'hérédo-syphilis. Radioscopie négative. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXVIII.

B... (Jeannine), née le 3 mai 1928. Père tuberculeux pulmonaire décédé avant la naissance de l'enfant. Mère en bonne santé apparente. Deux frères non vaccinés décédés de méningite tuberculeuse.

Le 6 décembre 1929, l'enfant actuel semble bien portant. Aucune réaction ganglionnaire. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXIX.

L... (Arlette), née le 17 mars 1927, vaccinée dans délais normaux. Père et mère B. K.+. Contact permanent. Le 7 novembre 1929, cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXIX bis.

L... (Gilberte), sœur de la précédente, née le 10 septembre 1928. Sarcomé de l'œil. Tousse toujours. Vaccinée dans délais normaux. Le 7 novembre 1929, cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXX.

R... (Maurice), né le 8 mars 1926, vacciné dans délais normaux. Mère B. K.+. Contact permanent de sept à huit mois. Coqueluche peu grave. Une sœur aînée, non vaccinée, décédée de méningite tuberculeuse.

L'enfant, observé le 27 décembre 1929, présente une polyadéno-pathie nette. Auscultation : râles abondants de bronchite des deux côtés. Radioscopie : région hilare un peu empâtée des deux côtés. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXXI.

G... (Guy), né le 13 janvier 1928, vacciné dans délais normaux. Mère suspecte. Père, 63 ans, asthmatique. Le 27 décembre 1929, enfant malingre. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXXII.

D... (Christian), né le 2 septembre 1928, vacciné dans délais normaux. Père : tuberculose pulmonaire et laryngée. Contact permanent. Le 21 octobre 1929, cuti-réaction négative. Une sœur de 20 mois, vaccinée, présente une tumeur blanche au coude.

OBSERVATION XXXIII.

H... (Emile), né en mai 1929, vacciné dans délais normaux. Mère suspecte. Un oncle tuberculeux vit dans la famille. Contact permanent avec l'enfant. Un frère non vacciné mort, à 10 mois, de méningite. L'enfant actuel, le 27 décembre 1929, est malingre. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXXIV.

E... (Marie-Gracieuse) née le 21 juin 1928, vaccinée dans délais normaux. Père B. K. +., séparé de l'enfant. Le 7 novembre 1929, état général excellent. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXXV.

T... (Jacqueline), née le 17 avril 1929, vaccinée dans délais normaux. Mère très suspecte. Contact permanent. Le 7 novembre 1929, enfant en mauvais état. On refuse de laisser pratiquer la cuti-réaction. Antérieurement à cette enfant, il y a eu trois décédés, malgré la vaccination au B. C. G. Nature de l'affection inconnue.

OBSERVATION XXXVI.

G... (Pierre) né le 2 août 1927, vacciné dans délais normaux. Mère B. K. +, décédée en 1929. Contact permanent. Le 12 décembre 1929, l'enfant semble être en bon état. Pas de réaction ganglionnaire. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXXVII.

D... (Jacques) né le 4 novembre 1924, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +. Contact permanent. Enfant qui tousse toujours. Etat général très médiocre. Congestion pulmonaire en 1928. Réaction ganglionnaire importante dans tous les territoires depuis 1926.

Le 12 décembre 1929, auscultation négative. Radioscopie négative. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXXVIII.

C... (Henri), né le 14 août 1926, vacciné dans délais normaux. Les deux parents en apparence bien portants. Frère décédé à un an de méningite tuberculeuse (?). Actuellement, le 20 décembre 1929, auscultation négative. Réaction ganglionnaire légère dans tous les territoires. Radioscopie négative. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XXXIX.

D.. (Marcelle), née le 20 juillet 1926, vaccinée dans délais normaux. Mère B. K. +. Contact permanent. Le 20 décembre 1929, enfant d'aspect très médiocre. Radioscopie négative. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XL.

L... (Yolande), née le 29 février 1926. Vaccinée dans délais normaux. Mère B. K. +, actuellement décédée. Père B. K. +. Trois frères non vaccinés décédés de méningite.

Actuellement, le 20 décembre 1929, enfant avec un très bon état général. Pas de réaction ganglionnaire. Radioscopie : hiles légèrement empâtés des deux côtés, surtout à droite. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XLI.

L.. (Jean), né le 24 juin 1926, vacciné dans délais normaux. Grand-père, réformé de guerre B. K. +. Contact intermittent. L'enfant s'est bien développé. Aucun incident pathologique. Le 27 décembre 1929, bon état général. Radioscopie négative, cuti-réaction négative.

OBSERVATION XLII.

B... (Emile), né le 12 mai 1927, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +. Contact permanent.

Un enfant non vacciné décédé à 1 an de cause inconnue.

Un enfant vivant non vacciné âgé de 10 ans.

Un enfant non vacciné décédé à 17 mois de (?).

Un enfant non vacciné décédé à 9 mois. Mal de Pott et méningite.

Un enfant vacciné au B. C. G. décédé à 3 mois d'une affection pulmonaire de nature inconnue.

L'enfant actuel, le 27 décembre 1929, est beau, pas de réaction ganglionnaire. Auscultation négative. Radioscopie négative. Cuti-réaction positive.

OBSERVATION XLIII.

P... (Robert), né le 3 avril 1928, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +.

Il existe un enfant plus âgé (3 ans 1/2), qui n'a pas été vacciné et qui se développe fort bien. Il possède une réaction à la tuberculine positive.

Le 29 décembre 1929, l'enfant examiné a un très bel aspect. Pas de réaction ganglionnaire. Auscultation négative. Radioscopie : réaction hilare nette.

Cuti-réaction fortement positive.

OBSERVATION XLIV.

D... (Lucienne), née le 28 décembre 1927; vaccinée dans délais normaux.

Père B. K. +, contact permanent.

Le 27 décembre 1929, gros chapelets ganglionnaires au niveau des deux régions cervicales. Auscultations négatives. Radioscopie négative. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XLV.

C... (Violette), née le 9 décembre 1926, vaccinée dans délais normaux. Contact constant et très étroit avec tante B. K. +. L'enfant n'a jamais présenté aucun incident pathologique. Le 27 décembre 1929, auscultation négative. Radioscopie absolument négative.

OBSERVATION XLVI.

D... (Yvette), née le 3 avril 1928, vaccinée dans délais normaux. Père B. K. +. Contact intermittent. L'enfant s'est développée très

normalement. Aucun incident pathologique. Le 27 décembre 1929, absence d'adénopathie. A l'auscultation, présence de râles humides des deux côtés. Radioscopie négative. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XLVI bis.

D... (Jacqueline) (sœur de la précédente), née le 30 octobre 1927. N'a pas été vaccinée au B. C. G. Pas de rougeole ni de coqueluche. Rachitisme soigné par rayons ultra-violets. Le 27 décembre 1929, micropolyadénopathie. Auscultation : nombreux râles humides des deux côtés. Au sommet droit, on a l'impression qu'il existe un foyer de condensation. Radioscopie : ombres hilaires légèrement empâtées. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION XLVII.

G... (Lucienne), née le 20 octobre 1925 (?), vaccinée dans délais normaux. Père réformé de guerre. Ne présente pas de bacilles. Rougeole-varicelle. Le 10 janvier 1930, pas d'adénopathie. Très nombreux râles de bronchite des deux côtés. Radioscopie : rien d'anormal. Cuti-réaction négative.

Dans cette famille, il y a 7 enfants.

Un enfant vacciné décédé il y a cinq ans de gastro-entérite (?).

Un enfant âgé de 19 ans, non vacciné, serait en bonne santé, mais aurait eu une péritonite tuberculeuse (?).

Un enfant âgé de 16 ans, non vacciné, aurait eu des convulsions dans l'enfance.

Un enfant de 9 ans, non vacciné, serait en excellente santé.

Un enfant âgé de 8 ans, non vacciné, serait en excellente santé.

Un enfant âgé de 2 ans 1/2 a été vacciné au B. C. G. Il présente une excellente santé.

Un enfant non vacciné, décédé en 1918, à 2 ans 1/2, de coqueluche.

OBSERVATION XLVIII.

T... (Jacqueline), née le 17 avril 1929. Vaccinée dans les délais normaux. La mère présente une bronchite chronique très suspecte. Le 10 janvier 1930, on constate des stigmates évidents d'héréd-

syphilis. Aucune adénopathie. Radioscopie négative. Cuti-réaction faiblement positive.

Il y a eu un enfant décédé à 3 ans 1/2 de méningite, un enfant décédé à 8 mois 1/2 de méningite, un enfant décédé à 8 mois de méningite.

La mère et l'enfant que nous avons observés ont subi un traitement spécifique intensif.

OBSERVATION XLIX.

P... (Jean), né le 9 juin 1925. Mère B. K. +, décédée en novembre 1927. Contact permanent. Vacciné dans délais normaux. En mars 1926, adénopathies multiples avec grosse rate. Juin 1927 : l'hypertrophie ganglionnaire persiste. Le 18 octobre 1929, cuti-réaction fortement positive.

Le 10 janvier 1930, les ganglions sont à peine perceptibles à la palpation. Auscultation négative. Radioscopie : léger empâtement hilair bilatéral.

OBSERVATION L.

R... (Roger), né le 14 septembre 1926, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +, décédé en 1927. Contact permanent.

L'enfant s'est bien développé. Rougeole; coqueluche, suivie de broncho-pneumonie. Vacciné contre la variole.

Le 10 janvier 1930, nombreux ganglions axillaires. Auscultation négative. Radioscopie négative. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION LI.

S..., né le 25 mai 1926, vacciné dans délais normaux. Mère B. K. +. Contact permanent. Enfant décédé à l'âge de 3 mois.

OBSERVATION LII.

T... (Simone), née le 2 octobre 1926. Vaccinée dans délais normaux. Mère très suspecte cliniquement, mais pas de B. K. dans les crachats. Enfant malingre, toujours malade, bronchites fréquentes.

Coqueluche peu grave. Le 17 janvier 1930, adénopathie cervicale. Auscultation : quelques râles de bronchite, surtout à droite. Radioscopie : empâtement des ombres hilaires. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION LIII.

G... (Gracia), né le 9 septembre 1929. Vacciné dans délais normaux. La mère aurait eu des crises d'asthme. La preuve de la bacillose n'a jamais été faite. Le 10 janvier 1930, aucune réaction ganglionnaire. Auscultation négative. Radioscopie négative. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION LIV.

B... (Luce), née le 22 décembre 1926, vaccinée dans délais normaux. Pas de contact infectant. Développement normal. Le 13 janvier 1930, aucune réaction ganglionnaire. Auscultation : nombreux râles de bronchite banale des deux côtés. Radioscopie négative. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION LV.

M... (André), né le 12 décembre 1926, vaccinée dans délais normaux. Père : laryngite tuberculeuse. Contact permanent. Coqueluche, bronchites très fréquentes.

Examen le 10 janvier 1930 : aucune adénopathie. Auscultation négative. Radioscopie : léger empâtement hilare avec grisaille des deux côtés. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION LVI.

M... (Guy), né le 1 novembre 1929, vacciné dans délais normaux. Contact intermittent avec malade B. K. +. Le 10 janvier 1930, bel enfant, n'ayant présenté aucun incident pathologique. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction faiblement positive.

Il existe une sœur, âgée de 4 ans, qui n'a pas reçu le B. C. G. et qui présente une cuti-réaction fortement positive. Cette enfant a eu rougeole, coqueluche, broncho-pneumonie.

OBSERVATION LVII.

D... (Robert), né le 25 décembre 1926, vacciné dans délais normaux. Mère seulement suspecte. La preuve de la bacillose n'a pas été faite. Le 10 janvier 1930, on examine un bel enfant, sans aucune réaction ganglionnaire. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction faiblement positive.

Il existe un frère âgé de 6 ans, non vacciné et actuellement en excellente santé.

OBSERVATION LVIII.

D... (Louis), né le 8 décembre 1926, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +, contact permanent. Le 10 janvier 1930, enfant d'aspect malingre. Micropolyadénopathie. Gros râles de bronchite des deux côtés. Radioscopie : taches foncées très accentuées au niveau des deux hiles. Cuti-réaction positive.

Il y a eu, en outre :

Un enfant âgé de 15 ans, non vacciné, qui se porte actuellement bien;

Un enfant de 10 ans, non vacciné, qui a eu, à quatre ans, une affection pulmonaire nécessitant deux mois et demi d'hôpital;

Un enfant, non vacciné, décédé, à 2 ans 1/2, de méningite.

OBSERVATION LIX.

B... (Yvon), né le 25 mars 1929. Père B. K. +. Contact permanent. Vacciné dans délais normaux. Décédé, le 15 juillet 1929, de gastro-entérite (?).

OBSERVATION LX.

C... (Thérèse), née le 3 juillet 1928. Mère suspecte, a eu 2 enfants décédés l'un de méningite, l'autre de péritonite.

Le 3 août 1928, l'enfant actuel présente un bel aspect. Le 21 octobre 1929 et le 24 janvier 1930, cuti-réaction positive.

OBSERVATION LXI.

P... (Robert), né le 1^{er} mars 1928, vacciné dans délais normaux. Oncle B. K. +. Contact permanent. Le 8 janvier 1930, aspect général excellent. Pas d'adénopathie. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION LXII.

Ch... (Marc), né le 1^{er} janvier 1927, vacciné dans délais normaux. Mère très suspecte. Développement sans aucun incident pathologique. Le 7 février 1909, grosse adénopathie cervicale des deux côtés. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION LXIII.

S... (Jeanne), née le 17 août 1926, vaccinée dans délais normaux. Mère suspecte, mais crachats négatifs. Le 7 février 1930, enfant bien portante. Aucune adénopathie. Auscultation négative. Radioscopie : contours du médiastin un peu flous, hile légèrement empâté des deux côtés. L'espace rétrocardiaque est normal. Cuti-réaction positive.

OBSERVATION LXIV.

S... (Raymond), né le 1^{er} octobre 1923, n'a pas été vacciné par le B. C. G. Père B. K. +. Contact permanent. Le 7 février 1930, aucune adénopathie, auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction positive.

OBSERVATION LXIV bis.

S... (André), frère du précédent, né en 1926. Pas d'adénopathie. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction négative.

OBSERVATION LXV.

G... (Robert), âgé de 2 mois 1/2, vacciné dans délais normaux. Père B. K. +. Contact permanent. Le 14 février 1930 adénopathie cervicale légère. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction faiblement positive.

OBSERVATION LXVI.

H... (Reine), née le 7 août 1929 vaccinée dans délais normaux. Les parents sont en bonne santé. L'enfant a eu quelques bronchites. Le 21 février 1930 pas de réaction ganglionnaire. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction négative. La famille comprend, en outre :

Un enfant de 11 ans non vacciné, en excellente santé;

Un enfant décédé à 5 ans de méningite;

Un enfant de 8 ans, non vacciné, en parfaite santé;

Un enfant décédé de cause inconnue, quatre mois après la naissance;

Un enfant de 3 ans non, vacciné, en bonne santé.

OBSERVATION LXVII.

T... (Pierre) né le 28 avril 1927 vacciné, dans délais normaux. Père B. K. +. Contact permanent. Le 21 février 1930, enfant ayant très bel aspect. Rougeole, coqueluche. Aucune réaction ganglionnaire. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction négative. En outre, la famille comprend :

Un enfant âgé de 16 ans 1/2 non vacciné, mais bien portant;

Un enfant de 18 ans non vacciné et très bien portant suivi au dispensaire;

Un enfant de 11 ans non vacciné, très bien portant.

Un enfant de 9 ans non vacciné, très bien portant.

OBSERVATION LXVIII.

D. (Jacqueline), née le 5 mai 1927. Mère B. K. +. Contact permanent. Enfant vacciné dans délais normaux. Le 21 février 1930, micro-polyadénopathie. Auscultation et radioscopie négatives. Cuti-réaction négative.

DEUXIEME GROUPE

Le second groupe comprend 144 enfants. L'examen des dossiers nous permet d'établir les chiffres suivants :

Contact infectant certain	111 cas.
Contact infectant douteux	31 cas.
Pas de contact infectant	2 cas.
	144 cas.

En outre, sur les 111 cas, où le contact infectant était certain, l'isolement de l'enfant a été réalisé seulement dans 2 cas. Dans tous les autres cas, les enfants sont demeurés après la naissance et après la vaccination en présence de l'élément infectant.

Les enfants du premier groupe, classés au même point de vue, donnent les résultats suivants :

Contact infectant certain	51 cas.
Contact infectant douteux	11 cas.
Pas de contact infectant	6 cas.
	68 cas.

Sur les 51 cas où le contact infectant était certain, trois fois seulement on a pu réaliser l'isolement après la naissance et la vaccination.

En ce qui concerne la mortalité, les enfants du second groupe nous permettent de faire les remarques suivantes :

La mortalité globale des enfants de 1 à 5 ans a été de 23 cas sur 144, soit environ 15 p. 100. Dans aucun cas, il n'a été possible d'attribuer directement la mort à la tuberculose ou à la vaccination par le B. C. G. Dans un cas, on a observé la mort peu après l'absorption de la troisième dose de B. C. G. Mais il a été impossible de recueillir le moindre détail sur ce cas qui n'entraîne de ce fait aucune conclusion. Dans deux autres cas, la mort est survenue à la suite de coqueluche et

de rougeole sans qu'on puisse raisonnablement faire état de la vaccination.

Au point de vue de la mortalité, les enfants du premier groupe permettent les remarques suivantes :

La mortalité globale a été de 13 p. 100 environ. Dans un seul cas (Obs. XXXII), on a pu rattacher le décès à des manifestations tuberculeuses.

Enfin, il faut signaler que les 121 enfants vivants du deuxième groupe se sont développés normalement : dans un cas, on a observé de la micropolyadénopathie, et dans un cas une adénite cervicale suppurée de nature tuberculeuse.

Nous allons examiner dans les chapitres suivants les conclusions que l'on peut tirer de cet ensemble.

CHAPITRE V

LA STABILITE DU B. C. G.

De l'étude des manifestations cliniques de la vaccination antituberculeuse, il semble se dégager des conclusions favorables au bacille de Calmette et Guérin.

Cependant, il est permis de se demander si les bacilles ainsi introduits dans un organisme neuf sont véritablement avirulents.

Ne risque-t-on pas, d'autre part, de leur voir récupérer tôt ou tard leur virulence perdue.

Bien des auteurs ont répondu expérimentalement à ces angoissantes questions. Malgré qu'il ait injecté des doses énormes de B. C. G. par voie intraveineuse, Coulaud, dans le laboratoire de Calmette, n'a jamais pu obtenir de lésions nécrotiques chez le lapin [16].

Au contraire, Krauss, Gerlach, Selter et Blumenger ont montré qu'avec des doses massives on peut obtenir des lésions tuberculeuses, même suivies de nécrose.

Pour expliquer ces résultats contradictoires, nous allons analyser les travaux expérimentaux de Zeyland, à l'Université de Poznan [17].

Nous rapporterons quelques expériences faites à la Faculté de Bordeaux par le Professeur Leuret et le Docteur J. Caussimon.

Nous étudierons, enfin, les recherches sur la virulence du B. C. G. de Jansen, Morch et Osskov en Suède.

Puis nous essayerons de juger par tous ces travaux la nature de la stabilité du vaccin B. C. G.

Zeyland constate tout d'abord que le caractère des lésions obtenues dépend dans une certaine mesure de la manière dont l'injection a été réalisée.

Il convient donc d'analyser ces expériences suivant le mode d'inoculation utilisé.

Les lapins inoculés par voie intraveineuse de doses massives de 15 à 20 milligrammes de B. C. G. supportent parfaitement bien l'expérience.

L'autopsie et les examens histologiques confirment les résultats de Coulaud.

On n'y décèle qu'une granulie du poumon, du foie et de la rate.

Les lésions prédominent aux poumons, où il existe de nombreux follicules, parfois visibles à l'œil nu.

La plupart sont d'origine interstitielle; une petite partie seulement est d'origine alvéolaire, par la pénétration dans l'alvéole de macrophages renfermant des bacilles.

A la période d'évolution, c'est-à-dire au bout de quatorze à vingt jours, ils apparaissent constitués surtout par des cellules épithélioïdes. On trouve quelquefois une cellule géante et presque toujours de nombreux bacilles.

Dans le foie, on rencontre quelques follicules très petits, de constitution identique.

La rate est augmentée de volume, et l'examen microscopique montre une hyperplasie des cellules endothéliales et réticulaires, qui donne souvent naissance à des cellules géantes. Toutes ces cellules renferment de nombreux bacilles.

Dans aucun de ces organes, on n'observe la moindre caséification.

Ces lésions s'améliorent rapidement.

Le trentième jour, les bacilles deviennent de plus en plus rares; le soixantième jour, la régression est très avancée.

Les injections intra-artérielles donnent des localisations différentes, constituées par de petites infiltrations vasculaires, formées de cellules rondes et épithélioïdes avec nombreux bacilles, dans le cerveau.

Et, dans un cas, on décèle dans le rein, au bout de quatorze jours, sans aucune réaction des tissus, des bacilles isolés dans les glomérules.

Par inoculation intracardiaque, Zeyland obtient dans 12 lapins inoculés avec 20 milligrammes de B. C. G. des localisations de bacilles dans tous les organes, selon les types décrits précédemment.

Cependant, chez 5 d'entre eux, il remarque l'existence dans les poumons de petits nodules de tissu granuleux, renfermant des débris de bronches et d'alvéoles, dont le centre est nécrosé, avec une karyorrhexie intense, des amas calcifiés et de nombreux bacilles, d'apparence actinomycosiques.

Les injections intrapéritonéales de doses variant de 20 milligrammes à 65 sont parfaitement supportées par les cobayes.

A l'autopsie, on trouve disséminés sur l'épiploon et le mésentère des granulomes tuberculeux.

Ceux-ci sont cependant atypiques, ils renferment une quantité importante de polynucléaires, tantôt disséminés parmi les cellules épithélioïdes, tantôt agglomérés, formant un véritable abcès froid. Le tissu de ces granulomes est parfaitement vascularisé par de nombreux capillaires.

Dans quelques cas, il existe des lésions nécrotiques identiques à celles observées dans les poumons par injections intrapéricardiques.

Ainsi les injections intraveineuses et intra-artérielles vérifient les conclusions des recherches de Coulaud.

Celles-ci paraissent cependant battues en brèche par le résultat des injections intracardiaques massives et intrapéritonéales de B. C. G., qui vérifient les expériences de Krauss; Zeyland, par deux nouvelles expériences, donne l'explication de cette divergence d'opinion.

Il démontre que des inoculations massives intrapleurales et intrarénales de B. C. G., qui empêchent la dissémination rapide des bacilles, donnent, la plupart du temps, de vastes lésions nécrotiques. Et il conclut que des doses massives de B. C. G. ne peuvent occasionner des lésions tuberculeuses né-

crosées qu'à la condition expresse que les bacilles demeurent agglomérés.

C'est ainsi que le passage rapide dans la circulation pulmonaire des doses inoculées par voies intracardiaques peut produire des nodules suivis de nécrose. Lorsque l'injection est faite par voie intrapéritonéale, elles peuvent être expliquées par l'action des mouvements péristaltiques. Enfin, en injectant des bacilles biliés de Calmette et Guérin, tués par le passage à l'autoclave à 120 degrés, on obtient chez les cobayes des lésions de nécrose analogues. Celles-ci semblent donc dues à des endotoxines spécifiques.

La vaccination par le B. C. G. ne donnant jamais lieu à une agglomération de bacilles, ces constatations n'infirmement rien sa valeur. Cependant, il n'apparaît pas aussi parfaitement avirulent que l'affirment Calmette et son Ecole.

En effet, si l'on entend par virulence l'aptitude des microbes à se multiplier et à créer des processus morbides, le B. C. G. est avirulent.

Il demeure cependant doué d'une faible virulence, nécessaire d'ailleurs à la vaccination, comme le font remarquer Krauss, Gerlach, Setter, Blumeager, du fait qu'il présente une certaine toxicité, qu'il est bon antigène et qu'il est capable de provoquer une réaction à la tuberculine.

C'est à cette toxicité qu'il faut attribuer la propriété qu'a le B. C. G. vivant ou tué par la chaleur de provoquer, lorsqu'il est injecté à hautes doses, des lésions tuberculeuses, suivies parfois de nécrose.

Les toxines sont intensément liées aux corps bacillaires, dont la faculté de multiplication demeure très réduite, puisque l'on ne constate jamais de généralisation du processus tuberculeux. On remarque seulement des lésions localisées, évoluant rapidement vers la guérison, sans que les animaux s'en trouvent incommodés.

Des travaux du Professeur Leuret et du Docteur J. Causimon, rapportés à la Société de biologie de Bordeaux, en novembre 1928, se dégagent des conclusions analogues [18].

Cependant elles présentent, en particulier sur la stabilité du vaccin B. C. G., quelques points originaux qu'il nous paraît important de signaler.

Par injections intraveineuses de 10 milligrammes de B. C. G., ces auteurs n'ont remarqué à l'autopsie de 3 lapins inoculés et sacrifiés les trentième, quatre-vingt-quatrième et cent trentième jour après l'inoculation, aucune lésion macroscopique.

Ces animaux avaient d'ailleurs engraisé depuis le début de l'expérience.

Au microscope, tout est resté normal au bout du trentième jour.

Après quatre-vingt-quatre jours, au niveau des poumons, réactions alvéolaires intenses, présentant une topographie à type embolique. Au niveau des îlots, les alvéoles sont envahies par des cellules épithélioïdes. On ne trouve nulle part des bacilles B. C. G. nets, mais plutôt une poussière acido-résistante au centre de certaines cellules épithélioïdes.

Après cent trente jours, les réactions alvéolaires sont comparables aux précédentes. Parfois les lésions paraissent en voie de régression.

Au niveau des nodules lymphoïdes juxta-bronchiques, les réactions sont identiques. On note, en outre, une réaction interstitielle très intense.

Plus intense que la réaction alvéolaire, elle va jusqu'à étouffer les régions alvéolaires saines de voisinage. Elle est caractérisée par des formations nodulaires, sans caséification de structure absolument schématique. On ne décèle à leur niveau aucun élément bacillaire net.

Aucune lésion dans le foie, la rate, le rein.

Dans une deuxième série d'expériences, ces auteurs ont inoculé par voie intra-veineuse des doses variant de 40 à 70 milligrammes de B. C. G., à raison de 10 milligrammes par semaine.

Cinq lapins sont sacrifiés respectivement le jour de la dernière piqûre, deux jours, dix jours, quinze jours après; tous

ces animaux ont engraisé. On ne remarque à l'autopsie aucune lésion macroscopique. Les lésions anatomo-pathologiques sont des suivantes. Dans les poumons, abondantes lésions folliculaires avec cellules géantes typiques, disposées suivant le type embolique. Réaction d'alvéolite très intense sans caséification; en certains points, le processus d'alvéolite est confluent. On observe à ce niveau de nombreuses cellules géantes.

Il existe également des lésions à type nodulaire, moins précoces, cependant, que les lésions alvéolaires.

D'autre part, tandis que certaines lésions alvéolaires semblent très jeunes, d'autres paraissent en voie de régression avancée (alvéolite desquamative). Nombreux bacilles embolisés dans la lumière des vaisseaux. Aucun élément bacillaire dans les zones d'alvéolite desquamative.

Au centre des réactions alvéolaires intenses et récentes, on trouve des bacilles acido-résistants très nets.

Ils ont un aspect variable; certains sont normaux, d'autres granuleux au milieu d'une vaste poussière acido-résistante. Enfin, au niveau de certains vaisseaux, les bacilles sont nettement phagocytés dans des grandes cellules mononucléaires.

Dans la rate, généralement normale, on note parfois des cellules endothélioides dans le sinus.

Ces cellules, dans le cas d'inoculation de 70 milligrammes de bacilles, présentent des figures très nettes de phagocytose, sur des éléments bacillaires acido-résistants très nets.

Foie normal, quelques réactions banales d'hépatite avec coupes farcies de bacilles.

En résumé, il ressort de ces deux types d'expériences que le B. C. G. est inoffensif pour les animaux, même à doses très élevées. Il n'occasionne aucune déchéance de l'état général.

Il produit des lésions alvéolaires et interstitielles.

Les lésions alvéolaires sont plus fréquentes et plus précoces. Toutes deux affectent l'aspect nodulaire, sans caséification. Avec des doses très élevées, il ne paraît pas impossible cependant d'observer cette dernière.

Toutes les lésions peuvent être interprétées comme des lésions d'élimination déterminées par le passage des éléments acido-résistants de la lumière des vaisseaux à travers les régions interstitielles, puis dans les alvéoles. L'alvéolite desquamative traduit le processus ultime d'élimination.

Par une série de réinoculations successives de fragments d'organes à des lapins ayant réagi à une première inoculation massive (40 mg.) de B. C. G., ces auteurs arrivèrent ensuite aux conclusions suivantes :

Il est possible de réinoculer, par un second passage à l'animal, les lésions pulmonaires obtenues chez le lapin par une première inoculation intraveineuse de B. C. G. Il est nécessaire pour cela que la dose injectée soit très forte au moment de la première inoculation et que les lésions soient prélevées au bout de dix jours. L'inoculation sous-cutanée, au moment du second passage, peut déterminer l'apparition d'un abcès caséux avec ulcération, au niveau de laquelle s'éliminent ces bacilles. On peut observer également la caséification des ganglions satellites.

Il n'a cependant pas été possible, dans les mêmes conditions, de réaliser un troisième passage; la virulence du B. C. G. semble rapidement disparaître.

Les conditions de ces expériences étant surtout des conditions de doses et de délai, le professeur Leuret et le docteur Caussimon étudient alors si, en modifiant ces conditions, il ne serait pas possible de trouver des circonstances favorables à la réalisation de passages plus nombreux.

En décembre 1928, ils apportent les résultats suivants :

En partant d'une inoculation sous-cutanée initiale de 10 mg. de B. C. G. chez le lapin le 15 décembre 1927, ces auteurs finissent par obtenir, après plusieurs passages, trois séries de réinoculations.

La première s'éteint chez le cobaye le 9 août 1928, après 5 passages au lapin et 1 au cobaye. La virulence du bacille s'est maintenue environ deux cent trente-quatre jours.

La deuxième série s'éteint chez le cobaye le 10 novembre

1928, après 8 passages, dont 6 au lapin et 2 au cobaye. La virulence du bacille s'est maintenue pendant trois cent quinze jours et on a même pu observer, peu avant la fin, chez le cobaye, une tendance de l'infection à passer le point d'inoculation, puisqu'on a pu retrouver des bacilles jusque dans les ganglions iliaques.

La troisième série reste inachevée et depuis on obtient, par réinoculations successives, des bacilles acido-résistants nombreux dont la virulence pour le lapin ne semble pas fléchir.

Ces résultats ne permettent pas cependant de conclure à une exaltation de la virulence du bacille B. C. G., mais il paraît assuré que les passages successifs au lapin permettent de maintenir chez cet animal le pouvoir tuberculogène du bacille bilité de Calmette et Guérin pendant une durée nettement supérieure à celle des accidents consécutifs à une injection unique de même mode par voie sous-cutanée ou intra-veineuse.

Des passages analogues semblent impossibles à obtenir chez le cobaye.

Il est très intéressant de remarquer cependant que ces auteurs sont parvenus à obtenir chez le cobaye une tuberculose lymphatique dépassant nettement le point d'inoculation.

Avant de tirer quelques conclusions sur la stabilité du vaccin B. C. G. nous allons maintenant analyser les expériences que Jensen rapporte dans les *Annales de l'Institut Pasteur* en juin 1929 [19].

Jensen, Morch et J. Osskov s'attachent à démontrer la stabilité du vaccin B. C. G. quelle que soit la voie employée et quelle que soit la génération de bacilles utilisée, afin de savoir si la virulence de la souche B. C. G. n'augmentait pas dans des conditions de culture données.

Ces conditions restent celles fixées par Calmette lui-même; astreindre le bacille, après 10 passages sous forme de terre glycinée, à 3 passages sur pomme de terre billée.

Inoculée par voie sous-cutanée, à raison de 5 milligrammes chaque génération de bacilles donna les résultats suivants :

Chez des cobayes sacrifiés quatre heures, un, deux, trois, quatre, six, quatorze, trente-six, soixante, cent vingt jours plus tard macroscopiquement, on constatait localement : les premier, deuxième et quatrième jours, une tuméfaction croissante qui se délimitait le sixième jour en un abcès de la grosseur d'une lentille.

Le quatorzième jour, l'abcès était ouvert, et le trente-sixième jour, il ne persistait qu'une infiltration insignifiante.

Les soixante et cent vingtième jours, on ne remarquait qu'une légère cicatrice.

A partir du sixième jour, il existe une légère hyperplasie des ganglions régionaux.

Deux mois après l'inoculation, un seul cas de nécrose, avec un abcès gros comme un grain de chanvre, dont le pus contenait des bacilles que l'on ne put ni cultiver ni réinoculer.

Au microscope, on remarque :

Dans les premiers jours, une infiltration de leucocytes, surtout polynucléaires, avec de nombreux bacilles tuberculeux, les uns intra, les autres extra-cellulaires.

Un abcès se forme, de trois à quatorze jours après, avec des leucocytes polynucléaires et une délimitation croissante de tissu fibreux.

Dès le trentième jour, il ne persistait qu'un tissu granuleux, non spécifique. Pas de cellules géantes.

Le quatorzième jour, on trouve au niveau des ganglions quelques petits foyers de cellules épithélioïdes, tendant à se nécroser à leur centre et contenant de nombreux bacilles.

Jusqu'au soixantième jour, on remarque quelques cellules géantes au niveau de certains de ces foyers. Le cent vingtième jour, ni cellule géante, ni bacille.

Il existe également dans les organes quelques foyers de cellules épithélioïdes passagers, sans cellules géantes ni caséification — avec quelques bacilles.

De même des injections pratiquées par voie intrapéritonéale et intraveineuse montrent, par des sacrifices d'animaux

inoculés et sacrifiés de 1 mois à 2 ans, qu'il existe seulement une réaction locale.

Après les trois premiers mois, il se produit une guérison spontanée, de sorte qu'à une date plus tardive il est impossible d'observer ni macroscopiquement ni microscopiquement de processus tuberculeux spécifique.

L'on n'observe jamais aucun cas de tuberculose évolutive.

Enfin ces auteurs pensèrent que, d'une part, la vaccination antituberculeuse étant appliquée au nourrisson et les preuves expérimentales de sa stabilité faites sur des animaux adultes, il était intéressant de la rechercher sur des animaux nouveau-nés.

De fortes doses de B. C. G. injectées par voie buccale à de jeunes cobayes n'ont provoqué que de légères altérations nodulaires qui guérissent spontanément et n'ont pris, dans un délai de six à sept mois, aucun caractère de tuberculose générale ou progressive chez le cobaye.

Enfin, par passages successifs chez le cobaye, ces auteurs essayèrent d'exalter la virulence du vaccin B. C. G. Dans aucun cas ils ne réussirent; et les cultures de bacilles provenant de cobayes inoculés et cultivées à l'état pur ont toujours conservé les caractères du B. C. G. original.

De tous ces travaux importants, il paraît se dégager les conclusions suivantes :

Le vaccin B. C. G. est avirulent. Il ne peut produire de processus morbide et est incapable de se généraliser dans l'organisme.

Cependant il est doué d'une certaine toxicité, due à des endotoxines, qui est capable, à haute dose, de créer des lésions tuberculeuses — quelquefois suivies de nécrose. Ces lésions guérissent spontanément.

Malgré toutes les expériences faites sur ce point, il est demeuré impossible d'exalter la virulence du vaccin.

Cependant son pouvoir pathogène paraît avoir une durée manifestement prolongée par des passages successifs sur le lapin.

Malgré cela, dans les conditions de la vaccination antituberculeuse, il peut être considéré comme inoffensif.

*
**

Au cours des expériences rapportées dans ce chapitre, nous avons étudié les diverses manifestations pathologiques du vaccin B. C. G. Nous allons maintenant, en résumant une communication du professeur Leuret et du docteur Caussimon publiée dans la *Gazette des hôpitaux* en novembre 1928, insister davantage sur les lésions pulmonaires expérimentales que peut créer le B. C. G. et voir la signification que l'on peut leur attribuer [20].

Les lésions pulmonaires provoquées par l'inoculation par voie intraveineuse de B. C. G. dépendent non seulement des circonstances individuelles propres à l'animal, mais aussi de la dose, de la répétition des doses, de l'état plus ou moins homogène de l'émulsion bacillaire et enfin de l'époque à laquelle l'animal est sacrifié.

Bien que toutes d'origine hématogène les lésions provoquées par le B. C. G. intraveineux intéressent à des degrés différents la trame du tissu pulmonaire, les régions interstitielles, l'alvéole.

La constatation de ces deux ordres de lésions comme ayant une origine commune hématogène est d'un intérêt capital. Les lésions sont rarement diffuses, sauf chez le cobaye.

D'une façon générale, elles présentent une topographie à type embolique, en relation avec la distribution des vaisseaux sanguins.

Il existe en outre une forte réaction des nodules lymphoïdes juxta-bronchiques.

Le degré des lésions pulmonaires est classé ainsi, suivant E. Leuret et le docteur Caussimon :

RÉACTIONS ALVÉOLAIRES : 1° *Alvéolite inflammatoire*. — L'alvéole se comble de cellules épithélioïdes à un ou plusieurs

noyaux. Il n'y a pas, à proprement parler, de cellules géantes. Les cellules épithélioïdes gagnent le centre de l'alvéole, dont la périphérie est occupée par une réaction interstitielle ;

2° *Alvéolite à cellules géantes*. — Se rapporte au type folliculaire décrit par Coulaud.

Le follicule occupe exactement l'alvéole pulmonaire; au centre se trouve la cellule géante, que ces auteurs ont observée plus fréquemment que Coulaud.

Elle est de petit modèle, avec un à cinq noyaux; elle est entourée de cellules épithélioïdes. A la périphérie de ce système, on observe une infiltration lymphocytaire très intense.

Comme le fait remarquer d'ailleurs Coulaud, « en un point, et quelquefois en plusieurs, on observe un contact intime entre l'amas de cellules épithélioïdes et la paroi, où se trouve une zone infiltrée.

3° *Alvéolite confluente*. — Avec de très fortes doses de B. C. G., la réaction alvéolaire peut devenir confluente, sous forme de gros noyaux, qui rappellent absolument les formations de broncho-alvéolite à forme pneumonique telle qu'on peut l'observer sur le poumon tuberculeux humain.

En certains points, il existe une caséification évidente.

Toutes ces lésions agressives évoluent vers la guérison. Il existe alors, dans ce cas, des lésions alvéolaires régressives qui peuvent aboutir à une restitution *ad integrum*.

Au moment où la lésion pulmonaire régresse, il semble que les cellules qui la constituent se désarticulent et perdent peu à peu leur point de contact.

La réaction lymphocytaire s'éteint.

La cellule géante paraît comme isolée au centre de l'alvéole. Les cellules épithélioïdes se font de plus en plus rares.

Il paraît que l'alvéole se nettoie, bientôt elle apparaît un peu agrandie, avec, au centre, des éléments épithéliaux de desquamation. Enfin, au stade ultime, on voit un alvéole neuf, qui donne, à peu de chose près, l'impression d'être parfaitement sain.

LÉSIONS INTERSTITIELLES. — Elles sont comparables aux précédentes, et les auteurs distinguent :

1° *Tramite inflammatoire*. — Elle est caractérisée par l'épaississement des régions interstitielles, avec abondantes proliférations de cellules à type varié.

Il existe une fine infiltration leucocytaire. Sous l'influence de cette réaction, l'aspect des coupes perd son élégance habituelle.

Les alvéoles paraissent plus petits et séparés par des zones cellulaires massives ;

2° *Tramite inflammatoire avec grandes cellules épithélioïdes à plusieurs noyaux*. — Ces cellules à grande taille sont disséminées dans les régions interstitielles malades.

Elles sont entourées de cellules de même type, mais plus petites. La réaction lymphocytaire est intense.

3° *Lésions folliculaires*. — Elles sont moins fréquentes qu'au niveau des alvéoles, elles ont également un aspect schématique. Cependant, dans certains cas, elles ont une telle intensité qu'on les voit comprimer et étouffer les alvéoles de voisinage et former un gros noyau de condensation.

Les lésions interstitielles présentent une phase régressive. On observe peu à peu un véritable nettoyage cellulaire. Les régions interstitielles s'amincissent et reprennent peu à peu un aspect normal.

Toutes ces manifestations pulmonaires s'observent à des degrés différents chez le cobaye et le lapin.

Chez le cobaye, les lésions alvéolaires paraissent plus diffuses et les réactions interstitielles prédominent.

Chez le lapin, les lésions sont davantage circonscrites et sont surtout du type alvéolaire.

On peut attribuer cette dissemblance à la topographie différente du système lymphatique pulmonaire du cobaye et du lapin.

Chez le cobaye, il est largement ouvert avec très peu de barres intrapulmonaires. Chez le lapin, au contraire, le paren-

chyme pulmonaire est farci d'îlots lymphoïdes qui se trouvent situés surtout au point de bifurcation des bronches et des bronchioles. Et Krauss a montré que chez le cobaye la tuberculose pulmonaire est plus tardive, plus disséminée, plus discrète que celle du lapin, chez qui les lésions sont plus circonscrites et plus intenses.

Le B. C. G. intraveineux détermine chez le lapin une réaction importante des îlots lymphoïdes juxta-bronchiques, et il n'est pas rare d'observer à leur niveau des cellules épithélioïdes et des cellules géantes.

Or, avec des bacilles virulents, Krauss montre que, une heure après l'injection intraveineuse, il existe nettement des bacilles dans les nodules lymphoïdes, où ils ont déclenché des réactions cellulaires appropriées.

Quatre heures après l'inoculation, l'auteur a pu mettre en évidence des amas de bacilles dans la lumière d'un vaisseau sanguin d'un îlot lymphoïde.

Ces réactions sont nettement antérieures à celles du parenchyme.

Les coupes histologiques montrent que les bacilles sont arrivés au poumon par la voie sanguine (artère pulmonaire) et ont été aussitôt captés par le tissu lymphoïde dont les îlots sont placés surtout au point de bifurcation des bronches. Elles montrent aussi que les lésions, d'abord cantonnées aux îlots lymphoïdes, gagnent le tissu pulmonaire interstitiel par la voie lymphatique, les troncs lymphatiques encerclant l'artère pulmonaire et ses branches.

Le B. C. G. provoquant par voie intraveineuse des réactions analogues, on a ainsi la démonstration que ces lésions bronchiques, si souvent considérées comme des manifestations primitives et caractéristiques de l'infection tuberculeuse par voie inhalatoire, se montrent au contraire, soit avec des bacilles virulents, soit avec des bacilles atténués, comme la conséquence précoce et habituelle de l'infection par voie sanguine.

En suivant sur des coupes le cheminement des bacilles

B. C. G., le professeur Leuret et le docteur Caussimon précisent le mécanisme des réactions alvéolaires et interstitielles.

Les bacilles injectés par voie intraveineuse s'embolisent d'abord dans les vaisseaux intrapulmonaires; ils gagnent ensuite le système lymphatique, et de là ils provoquent des lésions interstitielles, où on les trouve en abondance, puis des réactions alvéolaires.

Enfin, ils sont phagocytés au centre de grandes cellules mononucléaires. Ils deviennent d'abord granuleux, puis on ne peut mettre en évidence que de la poussière acido-résistante.

Les lésions d'alvéolite desquamative sont le stade ultime du processus d'élimination. Il est impossible à leur niveau de trouver aucun bacille.

Les réactions du tissu pulmonaire observées au ralenti par injection intraveineuse du B. C. G. traduisent, selon les conclusions de ces auteurs, un processus d'élimination, précédé d'enkystement et de phagocytose. Elles permettent, en outre, de penser qu'il n'y a pas lieu d'opposer des lésions d'origine bronchique ou inhalatoire à des lésions d'origine hémotogène.

Il est remarquable de constater que les lésions d'alvéolite et les réactions des flots juxta-bronchiques, considérées comme proprement d'origine inhalatoire, peuvent être la conséquence d'une infection par voie sanguine.

Il y a donc tout lieu de penser qu'il en est de même pour des lésions analogues observées dans la tuberculose humaine.

Les constatations des lésions provoquées par l'injection intraveineuse de B. C. G. quittent le domaine de l'étude expérimentale du B. C. G. Elles permettent de saisir, si on les applique à la tuberculose humaine pulmonaire chronique, toute l'importance de l'infection du sang et du système lymphatique, dans les différents épisodes de son développement.

*
* *

Quand on cherche à appliquer à la clinique l'ensemble des recherches expérimentales qui précèdent, on se rend compte que les conditions ne sont plus les mêmes.

Chez l'enfant, il ne s'agit point de pénétration par voie intraveineuse, mais par voie buccale. Les doses sont, d'autre part, infiniment plus faibles.

Nous avons vu, dans un chapitre précédent, les discussions que soulèvent les autopsies d'enfants vaccinés et morts d'affection non tuberculeuse. Il y-a une objection que l'on peut toujours poser : les lésions constatées sont la conséquence d'un contact infectant virulent réalisé avant l'installation de l'immunité. Il est pratiquement impossible de répondre à une objection de cette nature.

Sans doute la méthode clinique apporte-t-elle peu d'éclaircissement sur cette question. En ce qui concerne le travail actuel, nous avons vu que 27 p. 100 environ des enfants ont échappé à notre contrôle. Quelle a été la mortalité dans ces 27 p. 100? Ne s'est-il pas produit dans ces cas des manifestations morbides pouvant se rattacher à l'action directe du B. C. G. ? La réponse est simple. En admettant que le B. C. G. ait déterminé des accidents dans les 27 p. 100, on aurait pu observer des manifestations analogues dans les cas que nous avons pu contrôler.

Or, il n'en est pas ainsi. Il est véritablement impossible d'attribuer au B. C. G. lui-même des accidents pathologiques quelconques.

Dans un cas (Obs. XXXII), l'enfant est mort de pneumonie caséuse. Il est permis d'avoir des doutes sur la réalité de ce diagnostic. D'autre part, là aussi, l'hypothèse d'une infection dans la période antiallergique est encore soutenable.

Il resterait cependant à mieux connaître le syndrome de dénutrition progressive que certains attribuent au B. C. G.

De même les gastro-entérites. Mais dans tous les cas, l'observation clinique, en dehors de l'hôpital, ne pourra apporter aucun éclaircissement. Malgré la bonne volonté des médecins, il se glissera toujours dans les statistiques des « diagnostics-clichés » qui enlèvent toute valeur scientifique à ce genre de travail. Il faut le contrôle anatomopathologique et biologique; or ce travail n'est encore qu'à son début.

Quoi qu'il en soit, notre travail lui-même montre que la mortalité générale n'a pas augmenté chez les enfants vaccinés au B. C. G.; au contraire, elle sera légèrement plus basse que chez les non vaccinés. D'autre part, c'est de voir que la rougeole, la coqueluche, sont dans l'ensemble bien supportées par les enfants vaccinés. De même la vaccination antivariolique n'a déterminé chez les B. C. G. aucun accident.

On peut se demander enfin si le B. C. G. ne pourrait pas être tardivement nuisible. On peut répondre que les bacilles sont peu à peu éliminés de l'organisme; mais peut-être en reste-t-il un certain nombre dans les ganglions lymphatiques. A cela on peut dire que jusqu'à maintenant il n'a pas été possible, par passage chez l'animal ou chez l'homme, de redonner au B. C. G. de sa virulence. Il est fort possible que l'épreuve du temps qu'il reste encore à subir vienne un jour définitivement confirmer la notion d'innocuité du vaccin B. C. G.

CHAPITRE VI

LA QUESTION DE L'IMMUNITÉ ET DES REVACCINATIONS

Il est difficile de prouver le mécanisme et la durée de l'immunité conférée par le B. C. G. Les fonctions antigènes du B. C. G. sont demeurées intactes [21]. C'est grâce à ce fait qu'il peut augmenter chez l'individu la résistance aux réinfections. Il s'agit en réalité d'une prémunition, résultant de la présence de germes vivants dans l'organisme du sujet immun.

On s'est habitué à considérer la réaction positive à la tuberculine comme la preuve de l'existence d'une réaction nodulaire, si minime soit-elle. En outre, on s'est habitué à penser que la prémunition ne pouvait exister que chez les sujets présentant une réaction positive à la tuberculine. Calmette pense que ce sont là des opinions erronées et que « les réactions tuberculiniques ne peuvent fournir aucune précision sur l'existence ou la non-existence de lésions bacillaires dans l'organisme des sujets qui ont reçu du B. C. G. soit *per os*, soit par inoculation » (*loc. cit.*, p. 848).

Il reste encore bien des obscurités sur la signification exacte de ces réactions à la tuberculine. Sayé a essayé récemment d'en donner une interprétation. Il a montré chez les vaccinés le rôle du contact, non seulement dans sa durée, mais aussi dans l'importance de la dissémination bacillaire. Il faudrait distinguer une réaction due au B. C. G. et une réaction due aux contaminations massives. Il semble que « l'enfant vacciné exposé à la contamination fournit tardivement une réaction positive, et le retard se manifeste déjà au cours de la première année ». (XV, p. 791.)

Nous avons eu l'occasion de pratiquer cinquante-sept réactions à la tuberculine. Sur le nombre, nous trouvons quarante-quatre cas de réactions négatives et treize réactions positives.

Sur les treize réactions positives, nous trouvons trois cas dans lesquels l'enfant n'avait pas eu de contact inquiétant. Cependant, il convient de faire remarquer que les trois cas sont très douteux et que l'absence de renseignements formels sur les personnes qui se sont occupées des enfants interdit toute conclusion.

Tous les autres cas de réactions positives concernent des enfants exposés à une contamination massive. Cette réaction positive correspond-elle à l'existence des bacilles B. C. G. ou à l'existence dans l'organisme de bacilles virulents ? Il est bien présomptueux, pensons-nous, de vouloir répondre à cette question. Cependant, nous sommes frappé par le fait de la rareté des réactions très fortement positives. Il s'agit le plus souvent de réactions plutôt discrètes, se rapprochant parfois franchement du type linéaire volontiers rapporté au B. C. G.

Sur les quarante-quatre réactions négatives, il y en a dix qui se rapportent à des enfants n'ayant pas été en contact avec des bacillaires. Les trente-quatre autres ont été exposés à des contaminations massives. Comment expliquer ce silence allergique ? D'autre part, on est frappé de constater les faits suivants :

Dans une même famille (Obs. XLIII), deux enfants sont exposés au même contact infectant. L'un a été vacciné et pas l'autre. Tous deux présentent une réaction à la tuberculine positive. Dans une même famille (Obs. XLVI) deux enfants sont exposés à un même contact infectant. L'un a été vacciné et pas l'autre. Ils présentent tous deux une réaction négative. On se demande, dans ces cas, les renseignements pratiques que peuvent fournir les réactions à la tuberculine et on est incliné à penser que nous ignorons encore beaucoup sur les modalités de la nature de l'allergie tuberculeuse.

Les examens radiologiques chez les enfants vaccinés nous ont appris peu de chose. Le plus souvent, les examens révèlent une image théorique normale. C'est à peine si, dans certains cas, on observe un ganglion augmenté de volume, un peu de surcharge hilare. Dans un cas seulement on a noté

des taches sombres accentuées au niveau des deux hiles. Dans l'ensemble, on est précisément frappé du peu de réaction pathologique présentée par les enfants vaccinés, vivant cependant dans un milieu hautement infectant.

Peut-on affirmer, d'autre part, la réalité de l'immunité d'après les observations recueillies? Nous pensons qu'il est à peu près impossible de nous prononcer et que seule l'épreuve du temps pourra nous fixer avec précision. Sans doute a-t-on l'impression que la morbidité immédiate est atténuée. C'est, d'ailleurs, surtout cette notion qui ressort de toutes les statistiques et, cependant, on ne peut pas s'empêcher d'être étonné en présence de certains résultats contradictoires.

Ces contradictions apparaissent avec netteté quand on examine les observations de familles ayant plusieurs enfants parmi lesquels des vaccinés et des non vaccinés, les uns et les autres étant exposés au même contact infectant.

Dans l'observation V, on note un frère aîné décédé à 6 ans de méningite. Mettons qu'elle ait été tuberculeuse. L'enfant vacciné est actuellement âgé de 6 mois environ. On ne peut tirer sur ce sujet aucune conclusion. Il faut attendre.

Dans l'observation VI, il y a bien une sœur aînée décédée de méningite tuberculeuse à 6 mois, et il semble qu'on doive tout espérer de la vaccination de l'enfant Claude. S'il atteint seulement 6 ou 7 ans, on déclarera ce cas favorable à la vaccination. Mais il ne faudra pas oublier de signaler qu'il existe une autre sœur, actuellement âgée de 6 ans, qui n'a pas été vaccinée et qui se porte à merveille.

De même à propos de l'observation VIII. Un seul des enfants; le plus jeune, est vacciné. L'autre, âgé de 4 ans, ne l'a pas été, mais se porte très bien. Il en est de même pour l'observation IX, où une sœur de 16 ans, non vaccinée, jouit d'une excellente santé, malgré la plus grande longueur de son exposition au contact infectant. Seul serait intéressant à connaître et à comparer le *curriculum vitæ* de l'une et de l'autre jusqu'à l'âge adulte. Actuellement, nous ne pouvons tirer de leur comparaison aucun argument favorable ou défavorable à la vaccination.

Par contre, dans l'observation XXI, deux enfants ont été vaccinés, mais le plus jeune est décédé à 6 mois de broncho-pneumonie. Peut-on tirer de là un argument contre la vaccination ? Evidemment non. Dans l'observation XXIII, on constate le cas de ces 3 enfants non vaccinés (à 5, 4 et 3 mois). Le quatrième enfant, vacciné, pouvait avoir une destinée meilleure. Ici, l'observation est favorable à l'action du B. C. G. sur la mortalité immédiate. De même, Obs. XXVIII, XXX, XXXIII. Cependant, dans l'observation XXXV, sur 4 enfants vaccinés, il y en a 3 de décédés.

Dans l'observation XLII, il est question de 6 enfants. On trouve 1 enfant non vacciné vivant; 3 enfants non vaccinés décédés; 1 enfant vacciné décédé; 1 enfant vacciné vivant. Il est évident qu'on ne peut pas conclure et que de multiples causes viennent troubler la valeur d'une statistique qui s'affinerait sur ces simples constatations.

Dans l'observation XLVII, il est question de 7 enfants. On note : 2 enfants non vaccinés décédés; 3 enfants non vaccinés, en excellente santé; 2 enfants vaccinés en excellente santé. Seul, le temps permettra de conclure de l'influence de la vaccination dans ce petit groupe.

Par contre dans l'observation XLVIII, on note 3 décès de méningite chez les 3 enfants qui précèdent le vacciné.

Dans l'observation LXVII, il est question de 5 enfants. Le dernier seul est vacciné. Les quatre autres qui précèdent et qui n'ont pas été vaccinés sont en excellente santé.

La conclusion de cette revue rapide est que, dans l'état actuel, le seul élément que nous pouvons apprécier est la diminution de la mortalité immédiate. Quant au reste, le temps seul permettra de se faire une opinion qui aura quelque valeur.

*
* *

D'ailleurs, l'immunité conférée par le B. C. G. est transitoire. D'après Calmette, elle dure seulement de quinze à dix-huit mois. C'est du moins ce qui ressort de l'expérimenta-

tion sur la race bovine. Pour ce qui est de la race humaine, dit Calmette, « nous n'en savons rien ». Par contre, le même auteur affirme que la revaccination peut être faite au besoin chaque année, sans aucun incident.

Pratiquement, il faut bien reconnaître que l'opportunité de la revaccination est difficile à établir, et difficile aussi à faire accepter.

La vaccination par B. C. G. sous-cutanée se fait à l'âge de 1 an, 3 ans, 7 ans, 13 ans chez des enfants qui, ayant été vaccinés par voie buccale dans les dix jours après leur naissance, ne réagissent pas à la tuberculine.

Dans ce cas, nous devrions faire revacciner 44 des enfants que nous avons examinés. Il faudrait pour cela pratiquer deux réactions tuberculiniques de contrôle à sept jours d'intervalle et vacciner les enfants dont les deux réactions sont négatives. Cette négativité signifierait ou bien que ces enfants ne sont plus immunisés par le B. C. G., ou bien qu'ils ne portent aucune lésion tuberculeuse cachée ou occulte, du fait d'un contact infectant. Mais comment se décider dans le cas où les deux réactions à la tuberculine seraient négatives, alors qu'il existe un contact infectant certain et constant ? Nous savons en effet que, dans des cas analogues, les enfants non vaccinés ne font souvent que très tard les accidents pathologiques résultant de leur infection précoce. Nous connaissons, d'autre part, la variabilité des réactions tuberculiniques, et on peut dire leur infidélité chez les enfants. Enfin, nous savons que chez l'enfant soumis à des contacts nombreux et répétés la période préallergique peut être de durée très variable et que, d'autre part, l'allergie peut apparaître et disparaître, suivant un rythme dont les modalités nous échappent.

Nous ne pouvons qu'effleurer ici les questions dont la complexité apparaît énorme et qui peuvent apporter une certaine indécision dans la conduite à tenir.

CONCLUSIONS

De l'ensemble des travaux que nous avons résumés et de la petite enquête que nous avons réalisée, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

I. — Il est actuellement reconnu que le bacille de Calmette et Guérin constitue une race vraiment spéciale, de virulence atténuée et stable.

II. — Tous les essais expérimentaux effectués pour essayer de détruire cette stabilité ont actuellement échoué.

III. — On ne connaît pas à l'heure actuelle d'observation probante dans laquelle le bacille B. C. G. aurait augmenté de virulence par passage dans l'organisme humain.

IV. — On ne connaît pas à l'heure actuelle de cas nettement probant dans lesquels on eût pu expliquer par le B. C. G. des accidents pathologiques chez l'enfant.

V. — La vaccination B. C. G. semble nettement diminuer la mortalité tuberculeuse infantile immédiate. Mieux que les statistiques, les observations de famille à plusieurs enfants vaccinés et non vaccinés renseignent sur ce point.

VI. — Le B. C. G. semble diminuer dans une certaine mesure la mortalité infantile générale.

VII. — En ce qui concerne l'action éloignée du B. C. G., nous pensons qu'il est à l'heure actuelle impossible de répondre d'une façon certaine. Seule l'épreuve du temps nous paraît décisive et indispensable. Il faut attendre. Et on peut regretter que cette vaccination n'ait pas été obligatoirement appliquée au cheptel bovin dans toute son étendue avant d'être appliquée à l'homme.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

Le Président,
E. LEURET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 6 mars 1930.

Pour le Recteur de l'Académie :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

E.-G. FERRON.

BIBLIOGRAPHIE

1. CALMETTE. — La vaccination préventive contre la tuberculose par le B. C. G. Masson, Paris, 1927.
2. A. I. P. — T. XIII, décembre 1928, n° 12 bis.
3. LEURET (E.) et CAUSSIMON (J.). — Calmette et son œuvre. La vaccination préventive contre la tuberculose par le B. C. G. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 25 juillet 1928.
4. HYROMENUS (R.-G.), — Thèse Paris, 1929.
5. *Rev. de la Suisse romande*, n° 14, 25 décembre 1928.
6. *Rev. de la Suisse romande*, n° 2, février 1928.
7. LIGNIÈRES (J.). — Contribution à l'étude des qualités pathogènes du vaccin B. C. G. contre la tuberculose. *La vie sociale*, septembre 1927, n° 5 et n° 6.
8. BAIGUE. — *Rev. méd. de la Franche-Comté*, 15 juin 1928.
9. CALMETTE (A.). — *Bull. de l'Acad. de méd.*, séance du 6 novembre 1928.
10. KENESZTURI et PARK (H.). — Sur la vaccination humaine contre la tuberculose par le B. C. G. dans la ville de New-York. *A. I. P.*, juillet 1929, n° 7.
11. WALLGREEN. — *A. I. P.*, juin 1929, p. 799.
12. TIXIER (Léon) et VIALA (Franck). — Société de pédiatrie, séance du 3 décembre 1928.
13. ZIELAND et PIASECKA-ZIELAND. — Etude de 50 autopsies d'enfants vaccinés au B. C. G. et morts de maladies non tuberculeuses. *A. I. P.*, juin 1929, t. XLIII, p. 767.
14. WEILL-HALLE (B.). et TURPIN (R.). — *Presse médicale*, n° 73,
15. SAYE (L.). — *Rev. de la tuberculose*, n° 6, décembre 1929.
16. COULAND. — *A. I. P.*, mars 1927.
17. ZIELAND. — *A. I. P.*, juin 1928. T. XLII, p. 652.

18. LEURET (E.) et CAUSSIMON (J.). — C. R. Soc. de biol. de Bordeaux, séances du 14 novembre 1928 et du 12 décembre 1928.
19. JENSEN, MORCH et ORSKOV. — *A. I. P.*, juin 1929, t. XLIII, p. 788.
20. LEURET (E.) et CAUSSIMON (J.). — *Gaz. des hôp.*, n° 92, 14 novembre 1928.
21. CALMETTE (A.). — *L'infection tuberculeuse et la tuberculose*. Masson, Paris.

